

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Piperacilin/Tazobactam Fresenius Kabi 2 g/0,25 g prašak za otopinu za infuziju
Piperacilin/Tazobactam Fresenius Kabi 4 g/0,5 g prašak za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANITITATIVNI SASTAV

Jedna bočica Piperacilin/Tazobactam Fresenius Kabi 2 g/0,25 g praška za otopinu za infuziju sadrži 2 g piperacilina u obliku piperacilinnatrija i 0,25 g tazobaktama u obliku tazobaktamnatrija.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna bočica Piperacilin/Tazobactam Fresenius Kabi 2 g/0,25 g praška za otopinu za infuziju sadrži 4,9 mmol (112 mg) natrija.

Jedna bočica Piperacilin/Tazobactam Fresenius Kabi 4 g/0,5 g praška za otopinu za infuziju sadrži 4 g piperacilina u obliku piperacilinnatrija i 0,5 g tazobaktama u obliku tazobaktamnatrija.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna bočica Piperacilin/Tazobactam Fresenius Kabi 4 g/0,5 g praška za otopinu za infuziju sadrži 9,7 mmol (224 mg) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za infuziju.

Bijeli do gotovo bijeli prašak za otopinu za infuziju.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Piperacilin/Tazobactam Fresenius Kabi je namijenjen za liječenje sljedećih infekcija odraslih i djece starije od dvije godine (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1.):

Odrasli i adolescenti

- Teške pneumonije uključujući bolnički stečenu pneumoniju i pneumonije uzrokovane mehaničkom ventilacijom,
- Komplikirane infekcije urinarnog trakta (uključujući pijelonefritis),
- Komplikirane infekcije trbušne šupljine,
- Komplikirane infekcije kože i mekog tkiva (uključujući infekcije dijabetičkog stopala).

Liječenje bolesnika s bakterijemijom praćenom, ili ako se sumnja da je praćena, s bilo kojom od navedenih infekcija.

Piperacilin/tazobactam se može upotrijebiti u neutropeničnih bolesnika s vrućicom ako se sumnja da je uzrokovana bakterijskom infekcijom.

Napomena: Primjena se ne preporučuje u odraslih bolesnika za bakterijemiju uzrokovanu beta-laktamazom proširenog spektra (ESBL) koju stvara *E. coli* i *K. pneumoniae* (neosjetljive na ceftriakson), vidjeti dio 5.1.

Djeca (2 do 12 godina)

- Komplikirane intra-abdominalne infekcije

Piperacilin/tazobactam se može upotrijebiti u neutropenične djece s vrućicom, ako se sumnja da je uzrokovana bakterijskom infekcijom.

Potrebno je pridržavati se službenih smjernica o odgovarajućoj primjeni antibakterijskih lijekova.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doza i učestalost primjene piperacilina/tazobaktama ovisi o težini i mjestu infekcije i očekivanim patogenima.

Odrasli i adolescenti

Infekcije

Uobičajena doza je 4 g piperacilina/0,5 g tazobaktama svakih 8 sati.

U bolesnika s nozokomijalnom pneumonijom i kod infekcija u neutropeničnih bolesnika, preporučena doza je 4 g piperacilina/0,5 g tazobaktama svakih 6 sati. Ovaj se režim doziranja može primijeniti i u bolesnika s infekcijama drugih indikacija, osobito teških.

U sljedećoj tablici sažeta je učestalost primjene i preporučene doze za odrasle i adolescente prema indikaciji ili uvjetima:

Učestalost primjene	Piperacilin/Tazobactam 4 g / 0,5 g
Svakih 6 sati	Teška pneumonija
	Neutropenični bolesnici s vrućicom pod sumnjom na bakterijsku infekciju
Svakih 8 sati	Komplicirana infekcija urinarnog trakta (uključujući pijelonefritis)
	Komplicirana infekcije trbušne šupljine
	Infekcije kože i mekog tkiva (uključujući infekcije dijabetičkog stopala)

Oštećenje funkcije bubrega

Intravenozna doza mora biti prilagođena stupnju oštećenja bubrega (svaki bolesnik mora biti pod strogim nadzorom zbog znakova toksičnosti. Doza lijeka i intervali uzimanja moraju se prilagoditi u skladu s time).

Klirens kreatinina (ml/min)	Preporučena doza piperacilina/tazobaktama
> 40	Nije potrebno prilagođavanje doze
20 - 40	Najveća preporučena doza: 4 g/0,5 g svakih 8 sati
> 40	Najveća preporučena doza: 4 g/0,5 g svakih 12 sati

U bolesnika na hemodijalizi dodatnu dozu piperacilin / tazobaktama od 2 g / 0,25 g potrebno je primjenjivati nakon svake dijalize, obzirom da se hemodijalizom ukloni 30%-50% piperacilina u 4 sata.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih osoba s normalnom funkcijom bubrega ili ako su vrijednosti klirensa kreatinina iznad 40 ml/min.

Pedijatrijska populacija (u dobi 2 - 12 godina)

Infekcije

U donjoj tablici je sažeta učestalost primjene i doza prema tjelesnoj težini te prema indikaciji ili uvjetima za pedijatrijske bolesnike od 2 – 12 godina:

Učestalost primjene i doza prema tjelesnoj težini	Indikacija / uvjeti
80 mg piperacilina/10 mg tazobaktama po kg tjelesne težine / svakih 6 sati	Neutropenična djeca s vrućicom, pod sumnjom na bakterijsku infekciju*
100 mg piperacilina/12,5 mg tazobaktama po kg tjelesne težine / svakih 8 sati	Komplicirana infekcije trbušne šupljine*

* ne smije prijeći maksimalno 4 g/0,5 g po dozi preko 30 minuta

Oštećenje funkcije bubrega

Intravenozna doza mora biti prilagođena stupnju oštećenja bubrega (svaki bolesnik mora biti pod strogim nadzorom zbog znakova toksičnosti. Doza lijeka i intervali uzimanja moraju se prilagoditi u skladu s time):

Klirens kreatinina (ml/min)	Preporučena doza piperacilin/tazobaktama
> 50	Nije potrebno prilagođavanje doze
≤ 50	70 mg piperacilina/8,75 mg tazobaktama/kg svakih 8 sati

Kod djece na hemodijalizi dodatnu dozu od 40 mg piperacilina/5 mg tazobaktama/kg potrebno je primjenjivati nakon svake dijalize.

Primjena u djece mlađe od 2 godine

Sigurnost i djelotvornost piperacilin/tazobactama u djece mlađe od 2 godine nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka iz kontroliranih kliničkih ispitivanja.

Trajanje liječenja

Uobičajeno trajanje liječenja za većinu indikacija je od 5 – 14 dana.

Međutim, trajanje liječenja potrebno je prilagoditi težini infekcije, patogenima te kliničkom i bakteriološkom stanju bolesnika.

Način primjene

Piperacilin/Tazobactam Fresenius Kabi 2 g/0,25 g primjenjuje se intravenskom infuzijom (tijekom 30 min).

Piperacilin/Tazobactam Fresenius Kabi 4 g/0,5 g primjenjuje se intravenskom infuzijom (tijekom 30 min).

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari, bilo koju drugu penicilinsku antibakterijsku tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Akutne teške reakcije preosjetljivosti na bilo koju beta-laktamsku djelatnu tvar (npr. cefalosporin, monobaktam ili karbapenem) u anamnezi.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Pri izboru piperacilina/tazobaktama za liječenje pojedinog bolesnika potrebno je uzeti u obzir prikladnost korištenja polu-sintetskih penicilina širokog spektra na osnovu čimbenika kao što su težina infekcije i pojava rezistencije drugih prikladnih antibiotika.

Prije početka liječenja piperacilin/tazobaktamom potrebno je ispitati postojeće reakcije preosjetljivosti na peniciline, druge beta-laktame (npr. cefalosporin, monobaktam, karbapenem) i druge alergene. Teške i ponekad fatalne reakcije preosjetljivosti (anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije uključujući šok) opisane su kod liječenja penicilinima uključujući piperacilin/tazobaktam. Pojava tih reakcija češća je u bolesnika s anamnezom preosjetljivosti na brojne alergene. Ako se dogodi alergijska reakcija za vrijeme liječenja piperacilin/tazobactamom, liječenje antibiotikom treba prekinuti. Teške reakcije preosjetljivosti mogu zahtijevati primjenu epinefrina i provođenje ostalih mjera hitne medicinske skrbi.

Piperacilin/tazobaktam može izazvati teške kožne nuspojave poput Stevens-Johnsonovog sindroma, toksične epidermalne nekrolize, reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima, te akutne generalizirane egzantematozne pustule (vidjeti dio 4.8.). U slučaju pojave kožnog osipa, bolesnika treba pomno nadzirati te prekinuti primjenu lijeka, ako dođe do progresije lezija.

Kod teških, dugotrajnih proljeva, treba uzeti u obzir mogućnost pseudomembranoznog kolitisa uzrokovanog antibioticima, koji može biti opasan po život. Početak pseudomembranoznog kolitisa može se javiti za vrijeme ili nakon liječenja antibioticima. U takvim slučajevima, odmah treba prestati s uzimanjem piperacilin/tazobactama.

Liječenje piperacilinom/tazobaktamom može rezultirati pojavom rezistentnih mikroorganizama koji mogu izazvati super-infekcije.

U nekih bolesnika liječenih beta-laktamskim antibioticima javilo se krvarenje. U nekim su slučajevima te reakcije bile povezane s poremećajima koagulacijskih testova, npr. s vremenom zgrušavanja, agregacijom trombocita i protrombinskim vremenom, te se javljaju češće u bolesnika sa zatajenjem bubrega. Javi li se krvarenje, antibiotik se mora obustaviti i provesti primjereno liječenje.

Hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH)

U bolesnika liječenih piperacilinom/tazobaktamom prijavljeni su slučajevi HLH-a, često nakon liječenja duljeg od 10 dana. HLH je sindrom patološke aktivacije imunskog sustava koji je opasan po život i koji karakteriziraju klinički znakovi i simptomi prekomjerne sistemske upale (npr. vrućica, hepatosplenomegalija, hipertrigliceridemija, hipofibrinogenemija, visoke razine serumskog feritina, citopenije i hemofagocitoza). Bolesnika kod kojeg se razvijaju rani znakovi patološke aktivacije imunskog sustava treba odmah procijeniti. Ako se dijagnosticira HLH, treba prekinuti terapiju piperacilinom/tazobaktamom.

Mogu se pojaviti neutropenija i leukopenija, posebno pri dugotrajnom liječenju. Stoga je pri dugotrajnom liječenju potrebna redovita procjena hematopoetske funkcije. Kao i kod ostalih penicilina, pri višim dozama može doći do neuroloških komplikacija u obliku konvulzija, naročito u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.8).

Piperacilin/Tazobaktam 2 g/0,25 g

Ovaj lijek sadrži 112 mg natrija po bočici, što odgovara 5,6% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Piperacilin/Tazobaktam 4 g/0,5 g

Ovaj lijek sadrži 224 mg natrija po bočici, što odgovara 11,2% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

O tomu treba voditi računa u bolesnika s ograničenim unosom natrija.

U bolesnika koji raspolažu malim rezervama kalija ili koji istodobno uzimaju lijekove koji smanjuju razinu kalija može se javiti hipokalemija, pa se preporučuje provoditi redovitu kontrolu elektrolita u takvih bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

Zbog moguće nefrotoksičnosti (vidjeti dio 4.8), piperacilin/tazobaktam treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili kod bolesnika koji su na hemodijalizi. Intravenske doze i intervali primjene lijeka trebaju biti prilagođeni stupnju oštećenja bubrega (vidjeti dio 4.2.).

U sekundarnoj analizi gdje su korišteni podaci iz velikog multicentričnog, randomiziranog kontroliranog ispitivanja gdje je ispitivana brzina glomerularne filtracije (GFR) nakon česte primjene antibiotika kod bolesnika u kritičnom stanju, primjena piperacilina/tazobaktama je bila povezana s nižom brzinom reverzibilnog GFR poboljšanja u usporedbi s drugim antibioticima. Ta druga analiza je zaključila kako je piperacilin/tazobaktam bio uzrok zakašnjelog oporavka bubrega kod tih bolesnika.

Kombinirana primjena piperacilina/tazobaktama i vankomicina može biti povezana s povećanom incidencijom akutnog oštećenja bubrega (vidjeti dio 4.5.).

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ne-depolarizirajući mišićni relaksansi

Istovremena primjena piperacilina s vekuronijem dovodi do produljenja živčano-mišićne blokade, nastale djelovanjem vekuronija. Zbog sličnog mehanizma djelovanja, može se u prisutnosti piperacilina očekivati produljenje živčano-mišićne blokade izazvano bilo kojim ne-depolarizirajućim mišićnim relaksansom.

Oralni antikoagulansi

Za vrijeme istodobne primjene heparina, oralnih antikoagulansa i drugih lijekova koji mogu utjecati na koagulaciju krvi, uključujući i funkciju trombocita, treba češće vršiti odgovarajuće koagulacijske testove i redovito nadzirati stanje bolesnika.

Metotreksat

Piperacilin može smanjiti izlučivanje metotreksata, stoga je potrebno nadzirati razinu metotreksata u serumu, kako bi se spriječila toksičnost.

Probenecid

Kao i s drugim penicilinima, pri istovremenoj primjeni probenecida i piperacilin/tazobaktama produžava se poluvrijeme eliminacije i smanjuje bubrežni klirens piperacilina i tazobaktama, no to ne utječe na njihove vršne koncentracije u plazmi.

Aminoglikozidi

Piperacilin sam, ili u kombinaciji s tazobaktamom ne mijenja značajno farmakokinetiku tobramicina u osoba s normalnom funkcijom bubrega i s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega. Farmakokinetika piperacilina, tazobaktama i M1 metabolita nije se značajno promijenila s primjenom tobramicina. Inaktivacija tobramicina i gentamicina piperacilinom dokazana je u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega.

Za informacije koje se odnose na primjenu piperacilin/tazobaktama s aminoglikozidima, vidjeti dijelove 6.2. i 6.6.

Vankomicin

U ispitivanjima je zabilježena povećana incidencija akutnog oštećenja bubrega u bolesnika u kojih je istodobno primijenjen piperacilin/tazobaktam i vankomicin u odnosu na primjenu vankomicina kao monoterapije (vidjeti dio 4.4.). Neka od tih ispitivanja su pokazala da te interakcije ovise o dozi vankomicina.

Nisu zabilježene farmakokinetičke interakcije piperacilin / tazobaktama i vankomicina.

Utjecaj na laboratorijske nalaze

Kao i kod drugih penicilina, neenzimatske metode određivanja glukoze u urinu mogu dovesti do lažno pozitivnih rezultata. Stoga se za vrijeme terapije piperacilinom/tazobaktamom preporučuje određivanje glukoze u urinu enzimatski..

Razne kemijske metode za određivanje proteina u urinu mogu dati lažno pozitivan rezultat. Nije zabilježen utjecaj na određivanje proteina testnom trakicom

Direktan Coombsov test može biti pozitivan.

Zabilježeni su lažno pozitivni rezultati u Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testovima kod bolesnika koji primaju piperacilin/tazobaktam. Zabilježene su križne reakcije između polisaharida koji ne potječe od vrsta *Aspergillus* i polifuranoze kod primjene Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testova. Zbog toga, pozitivne rezultate testova kod bolesnika koji primaju piperacilin/tazobaktam je potrebno potvrditi drugim dijagnostičkim metodama.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni piperacilina/tazobaktama u trudnica ograničeni.

Ispitivanja na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost, ali nema dokaza o teratogenosti pri toksičnim dozama za majku (vidjeti dio 5.3.).

Piperacilin i tazobaktam prolaze kroz placentu. Piperacilin/tazobaktam se smije koristiti za vrijeme trudnoće samo ako je jasno indiciran tj. ako je očekivana korist veća od mogućeg rizika za trudnicu i fetus.

Dojenje

Piperacilin se izlučuje u niskim koncentracijama u majčinom mlijeku. Ne postoje ispitivanja o koncentracijama tazobaktama u majčinom mlijeku. Stoga je dojitlje dopušteno liječiti samo ako je očekivana korist veća od mogućeg rizika za majku i dijete.

Plodnost

Ispitivanja plodnosti u štakora nisu pokazala utjecaj na plodnost i parenje nakon intraperitonealne primjene tazobaktama ili kombinacije piperacilin / tazobaktam (vidjeti dio 5.3).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Najčešće prijavljena nuspojava je proljev (pojavljuje se u 1 od 10 bolesnika).

Neke od najtežih nuspojava, pseudomembranozni kolitis i toksična epidermalna nekroliza, pojavljuju se u 1 do 10 na 10 000 bolesnika. Učestalost pancitopenije, anafilaktičkog šoka i Stevens-Johnsonova sindroma nije moguće procijeniti na temelju trenutno dostupnih podataka.

U sljedećoj tablici, nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i MedDRA preporučenom nazivlju. Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Organski sustav	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije		Infekcija kandidom*		Pseudomembranski kolitis	
Poremećaji krvi i limfnog sustava		Trombocitopenija, anemija*	Leukopenija	Agranulocitoza	Pancitopenija*, neutropenija, hemolitička anemija*, trombocitoza*, eozinofilija*
Poremećaji imunološkog sustava					Anafilaktoidni šok*, anafilaktički šok*, anafilaktoidna reakcija*, anafilaktička reakcija*, preosjetljivost*
Poremećaji metabolizma i prehrane			Hipokalemija		
Psihijatrijski poremećaji		Nesanica			Delirij*
Poremećaji živčanog sustava		Glavobolja	Napadaji*		
Krvožilni poremećaji			Hipotenzija, flebitis, tromboflebitis,		

Organski sustav	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
			navale crvenila		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				Epistaksa	Eozinofilna pneumonija
Poremećaji probavnog sustava	Proljev	Bol u abdomenu, povraćanje, konstipacija, mučnina, dispepsija		Stomatitis	
Poremećaji jetre i žuči					Hepatitis*, žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip, pruritus	Eritema multiforme*, urtikarija, makulopapularni osip*	Toksična epidermalna nekroliza	Stevens Johnsonov sindrom*, ekfolijativni dermatitis, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima-(DRESS)*, akutna generalizirana ekzantematозна pustuloza (AGEP)*, bulozni dermatitis purpura
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			Artralgija, mialgija		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava					Zatajenje bubrega, tubulointersticijski nefritis*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Pireksija, reakcija na mjestu primjene injekcije	Zimica		
Pretrage		Povišena razina alanin aminotransferaze, povišena razina aspartat aminotransferaze,	Smanjene vrijednosti glukoze u krvi, povišena razina bilirubina u krvi, produljeno		Produljeno vrijeme krvarenja, povišena razina gama-glutamil transferaze

Organski sustav	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
		smanjene vrijednosti ukupnih proteina, smanjene vrijednosti albumina u krvi, pozitivni direktni Coombsov test, povišena razina kreatinina u krvi, povišena razina alkalne fosfataze, povišena razina ureje u krvi, produljeno aktivirano djelomično tromboplastinsko vrijeme	protrombinsko vrijeme		

* Nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet

Liječenje piperacilinom povezuje se s povećanom učestalosti vrućice i osipa kod bolesnika sa cističnom fibrozom.

Nuspojave beta-laktamskih antibiotika

Beta-laktamski antibiotici, uključujući piperacilin/tazobaktam, mogu dovesti do pojave encefalopatije i konvulzija (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi

Zabilježeni su slučajevi predoziranja s piperacilin/tazobaktamom nakon stavljanja lijeka u promet.

Većina opisanih slučajeva uključuje mučninu, povraćanje i proljev, dakle nuspojave koje su prijavljivane i pri primjeni lijeka u uobičajenim preporučenim dozama.

U bolesnika se može javiti pojačana neuromuskularna podražljivost ili konvulzije ako se lijek intravenski primjenjuje u dozama većim od preporučenih (osobito kod bolesnika sa zatajenjem bubrega).

Liječenje predoziranja

U slučaju predoziranja, liječenje piperacilin/tazobaktamom treba prekinuti.

Nije poznat specifičan antidot.

Liječenje mora biti potporno i simptomatsko u skladu s bolesnikovim kliničkim stanjem.

Prekomjerne koncentracije piperacilina i tazobaktama u serumu mogu se smanjiti hemodijalizom (vidjeti dio 4.4.).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu; kombinacije penicilina (uključujući inhibitore beta-laktamaze), ATK oznaka: J01CR05

Mehanizam djelovanja:

Piperacilin, polusintetski penicilin širokog spektra pokazuje baktericidno djelovanje tako što inhibira sintezu stanične membrane i stijenke.

Tazobaktam, srodan penicilinima po beta-laktamskoj strukturi, inhibitor je mnogih beta-laktamaza, koje su česti uzrok rezistencije na peniciline i cefalosporine, ali ne inhibira AmpC enzime ili metalo beta-laktamaze. Tazobaktam proširuje antibiotski spektar piperacilina na brojne bakterije koje stvaraju beta-laktamaze, a koje su stekle rezistenciju na sam piperacilin.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Vrijeme iznad minimalne inhibicijske koncentracije ($T > \text{MIK}$) smatra se glavnom farmakodinamičkom odrednicom učinkovitosti piperacilina.

Mehanizmi rezistencije

Dva su glavna mehanizma rezistencije na piperacilin/tazobaktam:

- inaktivacija piperacilinske komponente beta-laktamazama koje nisu inhibirane tazobaktamom: beta-laktamaze u molekularnoj klasi B,C i D. Dodatno, tazobaktam ne štiti od beta-laktamaza proširenog spektra (engl. *extended-spectrum beta-lactamases*, ESBLs) u molekularnoj klasi A i enzimskoj grupi D.
- promjena proteina koji vežu penicilin, što rezultira u smanjenju afiniteta piperacilina prema ciljanoj molekuli u bakteriji.

Nadalje, promjena propusnosti membrane bakterija, kao i ekspresija efluks-pumpi za više lijekova (engl. *multi-drug efflux pumps*), može uzrokovati ili doprinijeti rezistenciji bakterija na piperacilin/tazobaktam, osobito Gram-negativnih bakterija.

Granične vrijednosti

EUCAST MIK granične vrijednosti za piperacilin / tazobactam (1.1.2020., verzija 10.0). U svrhu ispitivanja osjetljivosti, koncentracija tazobaktama je fiksirana na 4 mg/l.

Patogeni	Granične vrijednosti koje se odnose na sojeve (S≤/R>) mg/l piperacilina
<i>Enterobacterales</i> (ranije <i>Enterobacteriaceae</i>)	8/16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<0,001/16 ¹
<i>Staphylococcus</i> vrste	- ²
<i>Enterococcus</i> vrste	- ³
<i>Streptococcus</i> skupine A, B, C i G	- ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	- ⁵
Viridans skupina streptokoka	- ⁶
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25/0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	- ⁷
Gram-pozitivni anaerobi (osim <i>Clostridioides difficile</i>)	8/16

Gram-negativni anaerobi	8/16
Granične vrijednosti nevezane uz vrstu (na temelju PK/PD podataka)	4/16
<p>¹ EUCAST je za nekoliko agensa uveo granične vrijednosti prema kojima se organizmi divljeg tipa (organizmi koji nemaju fenotipski uočljive mehanizme stečene rezistentnosti na agens) kategoriziraju kao „Osjetljivi, povećana izloženost (I)“ umjesto „Osjetljivi, standardni režim doziranja (S)“. Granične vrijednosti osjetljivosti za ove kombinacije organizama i agensa navedene su kao proizvoljne granične vrijednosti izvan skale $S \leq 0,001$ mg/L.</p> <p>² Većina stafilokoka proizvodi penicilinazu, a neki su rezistentni na meticilin. Bilo koji od ovih mehanizama čini ih rezistentnima na benzilpenicilin, fenoksimetilpenicilin, ampicilin, amoksisicilin, piperacilin i tikarcilin. Za stafilokoke za koje je test pokazao da su osjetljivi na benzilpenicilin i cefoksitin može se navesti da su osjetljivi na sve peniciline. Za stafilokoke za koje je test pokazao da su rezistentni na benzilpenicilin, ali osjetljivi na cefoksitin, osjetljivi su na kombinacije s inhibitorima beta-laktamaze, izoksazolil peniciline (oksacilin, kloksacilin, dikloksacilin i flukloksacilin) i nafcilin. Za agense koji se primjenjuju oralno, potrebno je paziti da se postigne dovoljna izloženost na mjestu infekcije. Stafilokoki za koje je test pokazao da su rezistentni na cefoksitin otporni su na sve peniciline. <i>S. saprophyticus</i> osjetljiv na ampicilin je negativan na mecA gen i osjetljiv na ampicilin, amoksisicilin i piperacilin (s ili bez inhibitora beta-laktamaze).</p> <p>³ Osjetljivost na ampicilin, amoksisicilin i piperacilin (s ili bez inhibitora beta-laktamaze) može se utvrditi na temelju osjetljivosti na ampicilin. Rezistentnost na ampicilin neuobičajena je kod <i>E. faecalis</i> (potvrditi minimalnom inhibitornom koncentracijom), ali česta kod <i>E. faecium</i>.</p> <p>⁴ Osjetljivost streptokoka skupine A, B, C i G na peniciline utvrđuje se na temelju osjetljivosti na benzilpenicilin, uz iznimku fenoksimetilpenicilina i izoksazolil penicilina za streptokoke skupine B. Streptokoki skupine A, B, C i G ne proizvode beta-laktamazu. Dodavanjem inhibitora beta-laktamaze ne povećava se klinička korist.</p> <p>⁵ Kako bi se isključili mehanizmi rezistencije na beta-laktamske antibiotike, koristi se test probirnom pločom s 1 µg oksacilina ili se određuje minimalna inhibitorna koncentracija (MIK) benzilpenicilina. Kada je probir negativan (zona inhibicije oksacilina ≥ 20 mm, odnosno MIK benzilpenicilina $\leq 0,06$ mg/L), za sve beta-laktamske agense za koje su dostupne granične vrijednosti, uključujući i one s „Napomenom“, može se navesti da su osjetljivi bez daljnjeg testiranja, osim cefaklora, za koji, kada se navodi, treba navesti „Osjetljiv, povećana izloženost“ (I). <i>Streptococcus pneumoniae</i> ne proizvodi beta-laktamazu. Dodavanjem inhibitora beta-laktamaze ne povećava se klinička korist. Osjetljivost se utvrđuje na temelju osjetljivosti na ampicilin (MIK ili promjer zone).</p> <p>⁶ Za izolate osjetljive na benzilpenicilin, osjetljivost se može utvrditi na temelju osjetljivosti na benzilpenicilin ili ampicilin. Za izolate rezistentne na benzilpenicilin, osjetljivost se može utvrditi na temelju osjetljivosti na ampicilin.</p> <p>⁷ Osjetljivost se može utvrditi na temelju osjetljivosti na amoksicilin-klavulansku kiselinu.</p>	

Osjetljivost

Prevalencija stečene rezistencije za odabrane vrste može se razlikovati geografski i vremenski te je poželjno imati lokalne podatke o rezistenciji, osobito kod liječenja teških infekcija. Po potrebi treba potražiti savjet stručnjaka kad je lokalna prevalencija rezistencije takva da je upitna korisnost primjene određenog lijeka u nekim tipovima infekcija.

Grupiranje relevantnih sojeva prema osjetljivosti na piperacilin / tazobaktam
<u>UOBIČAJENO OSJETLJIVE VRSTE</u>
<u>Gram pozitivni aerobi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (samo izolati osjetljivi na ampicilin ili penicilin) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (samo izolati osjetljivi na meticilin) <i>Staphylococcus</i> vrste, koagulaza negativni, (samo izolati osjetljivi na meticilin) <i>Streptococcus agalactiae</i> (streptokoki skupine B) [†] <i>Streptococcus pyogenes</i> (streptokoki skupine A) [†]
<u>Gram negativni aerobi</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenza</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> . <i>Proteus mirabilis</i> .

<u>Gram pozitivni anaerobi</u> <i>Clostridium</i> vrste <i>Eubacterium</i> vrste. anaerobni gram-pozitivni koki ^{††}
<u>Gram negativni anaerobi</u> Grupa <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium</i> vrste. <i>Porphyromonas</i> vrste. <i>Prevotella</i> vrste
<u>VRSTE KOD KOJIH STEČENA REZISTENCIJA MOŽE PREDSTAVLJATI PROBLEM</u>
<u>Gram pozitivni aerobi</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumonia</i> [†] Grupa <i>Streptococcus viridans</i> [†]
<u>Gram negativni aerobi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> vrste <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> . <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia ssp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> vrste.
<u>INHERENTNO REZISTENTNI ORGANIZMI</u>
<u>Gram pozitivni aerobi</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Gram negativni aerobi</u> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella</i> vrste <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Ostali mikroorganizmi</u> <i>Chlamydophilia pneumonia</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i>
[†] Streptokoki nisu bakterije koje proizvode beta-laktamazu; kod ovih organizama, rezistentnost je rezultat promjena na proteinima koji vežu penicilin (engl. <i>PBPs - penicillin-binding proteins</i>), stoga su osjetljivi izolati isključivo osjetljivi na piperacilin. Kod <i>pyogenes</i> nije zabilježena rezistencija na penicilin. ^{††} uključujući <i>Anaerococcus</i> , <i>Fingoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> i <i>Peptostreptococcus</i> spp.

Ispitivanje Merino (infekcije krvotoka uzrokovane bakterijama koje produciraju ESBL)

U prospektivnom, neinferiornom, paralelnom, randomiziranom objavljenom kliničkom ispitivanju, definitivno (tj. na temelju osjetljivosti potvrđene *in-vitro*) liječenje piperacilinom/tazobaktamom, u usporedbi s meropenemom, nije rezultiralo neinferiornim 30-dnevnim mortalitetom u odraslih bolesnika s infekcijama krvotoka uzrokovanim *E. coli* ili *K. pneumoniae* neosjetljivim na ceftriakson.

Ukupno 23 od 187 pacijenata (12,3%) randomiziranih na piperacilin/tazobaktam ostvarilo je primarni ishod smrtnosti nakon 30 dana u usporedbi sa 7 od 191 (3,7%) randomiziranih na meropenem (razlika

u riziku, 8,6% [1-strani 97,5% CI – ∞ do 14,5%]; P = 0,90 za neinferiornost). Razlika nije zadovoljila marginu neinferiornosti od 5%.

Učinci su bili dosljedni u analizi populacije po protokolu, pri čemu je 18 od 170 pacijenata (10,6%) postiglo primarni ishod u skupini na piperacilinu/tazobaktamu u usporedbi sa 7 od 186 (3,8%) u skupini koja je primala meropenem (razlika u riziku, 6,8 % [jednostrani 97,5% CI, - ∞ do 12,8%]; P = 0,76 za neinferiornost).

Klinička i mikrobiološka rezolucija (sekundarni ishodi) do 4. dana dogodila se u 121 od 177 bolesnika (68,4%) u skupini na piperacilinu/tazobaktamu u usporedbi sa 138 od 185 (74,6%), randomiziranih na meropenem (razlika u riziku, 6,2% [95% CI – 15,5 do 3,1%]; P = 0,19). Za sekundarne ishode, statistički testovi bili su dvostrani, s P <0,05 koji se smatra značajnim.

U ovom ispitivanju pronađena je neravnoteža mortaliteta između ispitivanih skupina. Pretpostavlja se da su smrtni slučajevi u skupini piperacilin/tazobaktam povezani s osnovnim bolestima, a ne s popratnom infekcijom.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Vršna koncentracija piperacilina i tazobaktama nakon primjene 4 g/0,5 g kroz 30 minuta intravenskom infuzijom iznosi 298 µg/ml i 34 µg/ml.

Distribucija

I piperacilin i tazobaktam se vežu približno 30% na proteine plazme. Vezivanje piperacilina ili tazobaktama na proteine neovisno je o prisutnosti drugih tvari. Vezivanje metabolita tazobaktama je zanemarivo.

Piperacilin i tazobaktam dobro prodiru u tkiva i tjelesne tekućine uključujući sluznicu crijeva, žučnog mjehura, pluća, žuči i kosti. Koncentracija u tkivu je uglavnom 50 do 100% one u plazmi. Raspodjela u cerebralnoj tekućini je niska u subjektima s neupaljenim meningima kao i s drugim penicilinima.

Biotransformacija

Piperacilin se metabolizira u mikrobiološki slabo aktivan dezetil metabolit. Tazobaktam se metabolizira u samo jedan metabolit koji je mikrobiološki neaktivan.

Eliminacija

Piperacilin i tazobaktam se izlučuju glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom putem bubrega.

Oko 68% primijenjene doze piperacilina brzo se izlučuje nepromijenjeno u urin. Tazobaktam i njegov metabolit se izlučuju uglavnom putem bubrega, pri čemu se 80% nalazi nepromijenjeno, a ostatak u obliku metabolita. Piperacilin, tazobaktam i dezetil-piperacilin se također izlučuju putem žuči.

Poluvrijeme eliminacije piperacilina i tazobaktama u plazmi nakon jednokratne ili višekratnih doza kod zdravih osoba je iznosilo između 0,7 do 1,2 sata neovisno o dozi ili trajanju infuzije. Poluvrijeme eliminacije i piperacilina i tazobaktama povećava se pri smanjenju bubrežnog klirensa.

Nema znatnih promjena u farmakokinetici piperacilina kod zajedničke primjene s tazobaktamom. Smatra se da piperacilin neznatno smanjuje brzinu izlučivanja tazobaktama iz organizma.

Posebne populacije

Poluvrijeme eliminacije piperacilina i tazobaktama produžuje se u bolesnika s cirozom jetre za oko 25%, odnosno 18% u odnosu na zdrave osobe.

Poluvrijeme eliminacije piperacilina i tazobaktama povećava se s padom klirensa kreatinina. Povećanje poluvremena eliminacije je dvostruko za piperacilin i četverostruko za tazobaktam, kod klirensa kreatinina ispod 20 ml/min u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega.

Piperacilin i tazobaktam se uklanjaju hemodijalizom: 30% (piperacilin) i 50% (tazobaktam) uz dodatnih 5 % tazobaktama u obliku tazobaktam metabolita. Peritonejskom dijalizom se uklanja oko 6% primijenjenog piperacilina i 21% tazobaktama, s do 18% doze tazobaktama se uklanja u obliku tazobaktam metabolita.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetičkom (PK) analizom populacije u dobi od 9 mjeseci do 12 godina, procijenjeni klirens bio je usporediv s onim u odraslih osoba, s populacijskom srednjom vrijednosti (SE – *standard error*) od 5,64 (0,34) ml/min/kg. Procijenjeni klirens piperacilina je 80% vrijednosti za pedijatrijske bolesnike starosti od 2-9 mjeseci. SE za volumen distribucije je 0,243 (0,011) l/kg i neovisan je o dobi.

Starije osobe

Poluvrijeme eliminacije piperacilina i tazobaktama bilo je 32% i 55% duže, uspoređujući starije s mlađim bolesnicima. Može doći do razlika zbog razlike u klirensu kreatinina s obzirom na dob.

Rasa

Nisu primijećene razlike u farmakokinetici piperacilina ili tazobaktama između Azijata (n=9) i bijelaca (n=9), u zdravih dobrovoljaca koji su primali dozu od 4 g / 0,5 g.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti. Studije kancerogenosti piperacilin/tazobaktama nisu provedene.

U ispitivanju fertiliteta i opće reprodukcije u štakora korištenjem intraperitonejski primijenjenog tazobaktama ili kombinacije piperacilin/tazobaktama zabilježeno je smanjenje u veličini legla i povećanje broja fetusa sa zakašnjelim okoštavanjem i promjenama na rebrima, istovremeno s toksičnosti po majku. Nije bilo poremećaja fertiliteta F1 generacije i embrionalnog razvoja F2 generacije.

Ispitivanja teratogenosti tazobaktama ili kombinacije piperacilina/tazobaktama primijenjenim u venu miševa i štakora rezultirala su blagim smanjenjem fetalne težine štakora pri dozama toksičnim za majku, ali nisu opaženi teratogeni učinci.

Nakon primjene tazobaktama ili kombinacije piperacilina/tazobaktama u trbušnu šupljinu štakora došlo je do poremećaja peri/postnatalnog razvoja (smanjena težina okota, porast broja mrtvorodenih, povećana smrtnost okota), uz istovremenu toksičnost po majku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Nema.

6.2. Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije se miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Kod kombinirane primjene piperacilina/tazobaktama s drugim antibioticima (npr. aminoglikozidima), oba lijeka se moraju primjenjivati odvojeno. Miješanje piperacilin/tazobaktama s aminoglikozidima *in vitro* može prouzročiti znatnu neaktivnost aminoglikozida.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima niti u šprici niti u infuzijskim bočicama budući da nisu provedene studije kompatibilnosti.

Piperacilin/Tazobactam Fresenius Kabi mora se primjenjivati preko infuzijskog seta odvojeno od drugih lijekova osim ako nije dokazana kompatibilnost.

Zbog kemijske nestabilnosti, piperacilin/tazobaktam ne smije se koristiti u otopinama koje sadrže natrijev karbonat.

Otopina Ringerovog (Hartmannovog) laktata nije kompatibilna s piperacilin/tazobaktamom.

Piperacilin/tazobaktam ne smije se dodavati krvnim pripravcima ili hidrolizatima albumina.

6.3. Rok valjanosti

Sterilni prašak za otopinu za infuziju: 3 godine.

Kod rekonstituiranog/otopljenog Piperacilin/Tazobactama Fresenius Kabi je potvrđena kemijska i fizikalna stabilnost 24 h pri 2-8°C.

S mikrobiološkog gledišta, rekonstituirani lijek bi trebalo upotrijebiti odmah. Ako se ne koristi neposredno nakon rekonstitucije, vrijeme do uporabe i uvjeti čuvanja odgovornost su korisnika, a ne bi trebali prijeći 24 sata na temperaturi 2-8°C, osim ako je rekonstitucija/razrjeđivanje obavljeno u kontroliranim i validiranim uvjetima.

Preostalu otopinu treba baciti.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Bočice čuvati u vanjskom pakiranju.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Bezbojne staklene bočice (tip II), volumena 50 ml, s gumenim čepom i aluminijskom kapicom.

Piperacilin/Tazobactam Fresenius Kabi 2 g/0,25 g:

Veličina pakiranja: 10 bočica u kutiji.

Piperacilin/Tazobactam Fresenius Kabi 4 g/0,5 g:

Veličina pakiranja: 10 bočica u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Rekonstitucija i otapanje se treba provoditi u aseptičkim uvjetima. Otopina se prije primjene treba vizualno pregledati na prisutnost čestica i boju prije primjene. Može se upotrijebiti samo bistra otopina bez vidljivih čestica.

Infuzija u venu

Otopite sadržaj bočice u volumenu otapala niže prikazanih, koristeći jedno od kompatibilnih otapala za rekonstituciju. Bočica se mora pažljivo promućkati, sve dok se suha tvar u cijelosti ne otopi, za što je potrebno najmanje 5-10 minuta.

Sadržaj bočice Piperacilin/Tazobactama Fresenius Kabi 2 g/0,25 g treba otopiti u 10 ml jednog od niže navedenih otapala:

Sadržaj bočice Piperacilin/Tazobactama Fresenius Kabi 4 g/0,5 g treba otopiti u 20 ml jednog od niže navedenih otapala:

- sterilna voda za injekcije¹
- 9 mg/ml (0.9%) otopina natrijevog klorida

¹ Maksimalni preporučeni volumen sterilne vode za injekcije po dozi je 50 ml.

Rekonstituirane otopine treba izvući špricom iz bočice te označiti količinu piperacilina i tazobaktama.

Pripremljena otopina je bistra, bez vidljivih čestica.

Rekonstituirana otopina može se dalje razrjeđivati do željenog volumena (npr. 50 ml do 150 ml) s jednim od sljedećih kompatibilnih otapala:

- 9 mg/ml (0,9 %) otopina natrijevog klorida
- glukoza 5 %
- 6 % otopina dekstrana u 0,9 % otopini natrijevog klorida.

Vidjeti dio 6.2. „inkompatibilnosti“.

Neiskorišten lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Koristi se samo za jednokratnu upotrebu.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Fresenius Kabi d.o.o., Radnička cesta 37a ,10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Piperacilin/Tazobactam Fresenius Kabi 2 g/0,25 g prašak za otopinu za infuziju: HR-H-771157107

Piperacilin/Tazobactam Fresenius Kabi 4 g/0,5 g prašak za otopinu za infuziju: HR-H-890076802

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

22.12.2011./15.02.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

02.09.2022.