

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Piperacilin/tazobaktam Kalceks 2 g/0,25 g prašak za otopinu za infuziju
Piperacilin/tazobaktam Kalceks 4 g/0,5 g prašak za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Piperacilin/tazobaktam Kalceks 2 g/0,25 g

Jedna bočica sadrži piperacilinnatrij što odgovara 2 g piperacilina i tazobaktamnatrij što odgovara 0,25 g tazobaktama.

Sadržaj natrija po bočici: 108 mg natrija.

Piperacilin/tazobaktam Kalceks 4 g/0,5 g

Jedna bočica sadrži piperacilinnatrij što odgovara 4 g piperacilina i tazobaktamnatrij što odgovara 0,5 g tazobaktama.

Sadržaj natrija po bočici: 216 mg natrija.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za infuziju (prašak za infuziju).
Bijeli do gotovo bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Piperacilin/tazobaktam Kalceks namijenjen je za liječenje sljedećih infekcija kod odraslih, adolescenata i djece starije od 2 godine (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1):

Odrasli i adolescenti

- Teške pneumonije, uključujući bolnički stečenu pneumoniju i pneumoniju uzrokovanu mehaničkom ventilacijom
- KomPLICIRANE infekcije urinarnog trakta (uključujući pijelonefritis)
- KomPLICIRANE intraabdominalne infekcije
- KomPLICIRANE infekcije kože i mekog tkiva (uključujući infekcije dijabetičkog stopala)

Liječenje bolesnika s bakterijemijom koja je povezana, ili ako se sumnja da je povezana, s bilo kojom od gore navedenih infekcija.

Piperacilin/tazobaktam Kalceks može se koristiti u liječenju neutropeničnih bolesnika s vrućicom, ako se sumnja da je uzrokovana bakterijskom infekcijom.

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

Djeca (2 do 12 godina)

- KomPLICIRANE intraabdominalne infekcije

Piperacilin/tazobaktam Kalceks može se koristiti u liječenju neutropenične djece s vrućicom, ako se sumnja da je uzrokovana bakterijskom infekcijom.

Nužno je uzeti u obzir službene smjernice o odgovarajućoj primjeni antibiotika.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Doza i učestalost primjene lijeka Piperacilin/tazobaktam Kalceks ovisi o težini i mjestu infekcije, i očekivanim patogenima.

Odrasli bolesnici i adolescenti

Infekcije

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

U bolesnika s nozokomijalnom pneumonijom i kod bakterijskih infekcija u neutropeničnih bolesnika, preporučena doza je 4 g piperacilina/0,5 g tazobaktama svakih 6 sati. Ovaj režim doziranja može također biti primjenjiv u liječenju bolesnika s drugim indikacijama, kod osobito teških infekcija.

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

Učestalost primjene	Piperacilin/tazobaktam 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 intraabdominalna infekcija
	Infekcije kože i mekog tkiva (uključujući infekcije dijabetičkog stopala)

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Intravenoznu dozu potrebno je prilagoditi stupnju stvarnog oštećenja bubrega (svaki bolesnik mora se strogo nadzirati zbog znakova toksičnosti; dozu lijeka i intervale nužno je prilagoditi sukladno tomu):

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

Kod bolesnika na hemodijalizi, jednu dodatnu dozu piperacilina/tazobaktama od 2 g/0,25 g potrebno je primjenjivati nakon svake dijalize, budući da se hemodijalizom uklanja 30%-50% piperacilina u 4 sata.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe

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

Pedijatrijska populacija (2-12 godina starosti)

Infekcije

U sljedećoj tablici sažeta je učestalost primjene i doza prema tjelesnoj masi za pedijatrijske bolesnike od 2-12 godina starosti, prema indikaciji ili uvjetima:

Učestalost primjene i doza prema tjelesnoj masi	Indikacija/uvjeti
80 mg piperacilina/10 mg tazobaktama po kg tjelesne mase svakih 6 sati	Neutropenična djeca s vrućicom, pod sumnjom na bakterijsku infekciju*

100 mg piperacilina/12,5 mg tazobaktama po kg tjelesne mase svakih 8 sati	Komplicirana intraabdominalna infekcija*
---	--

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

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Intravenoznu dozu potrebno je prilagoditi stupnju stvarnog oštećenja bubrega (svaki bolesnik mora se strogo nadzirati zbog znakova toksičnosti; dozu lijeka i intervale nužno je prilagoditi sukladno tomu):

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

Kod djece na hemodijalizi, jednu 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 piperacilina/tazobaktama u djece od 0-2 godine starosti 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 provoditi ovisno o težini infekcije, patogenu/ima te kliničkom i bakteriološkom tijeku.

Način primjene

Piperacilin/tazobaktam Kalceks 2 g/0,25 g primjenjuje se intravenskom infuzijom (tijekom 30 min). Piperacilin/tazobaktam Kalceks 4 g/0,5 g primjenjuje se intravenskom infuzijom (tijekom 30 min).

Rekonstituirana otopina je bezbojna do žućkasta.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari, ili bilo koji drugi penicilinski antibiotik.

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 prevalencija rezistencije na druge prikladne antibiotike.

Prije započinjanja liječenja lijekom piperacilin/tazobaktam, potrebno je pažljivo preispitati prethodne reakcije preosjetljivosti na peniciline, druge beta-laktame (npr. cefalosporin, monobaktam ili karbapenem) i druge alergene. Ozbiljne i ponekad fatalne reakcije preosjetljivosti (anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije [uključujući i šok]) zabilježene su kod bolesnika koji su primali peniciline, uključujući piperacilin/tazobaktam. Ove reakcije češće se javljaju kod osoba koje u anamnezi imaju osjetljivost na brojne alergene. Ozbiljne reakcije preosjetljivosti zahtijevaju prekid primjene antibiotika i moguću primjenu adrenalina 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). Ukoliko bolesnici razviju kožni osip, potrebno ih je pomno nadzirati te prekinuti primjenu lijeka, ako dođe do progresije lezija.

Hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH)

U bolesnika liječenih piperacilinom/tazobaktamom prijavljeni su slučajevi HLH-a, obično nakon liječenja duljeg od 10 dana. HLH je sindrom patološke aktivacije imunološkog sustava koji je opasan po život i kojeg 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 imunološkog sustava treba odmah procijeniti. Ako se dijagnosticira HLH, treba prekinuti terapiju piperacilinom/tazobaktamom.

Pseudomembranozni kolitis uzrokovan antibiotikom može se očitovati teškim, upornim proljevima koji mogu biti opasni po život. Nastup simptoma pseudomembranoznog kolitisa može se javiti za vrijeme ili nakon liječenja antibioticima. U tim slučajevima nužno je prekinuti liječenje piperacilinom/tazobaktamom.

Liječenje piperacilinom/tazobaktamom može rezultirati pojavom rezistentnih organizama, koji mogu uzrokovati superinfekcije.

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, a javljaju se češće u bolesnika sa zatajenjem bubrega. Ako se javi krvarenje, nužno je obustaviti primjenu antibiotika te započeti odgovarajuće liječenje.

Mogu se javiti leukopenija i neutropenija, osobito kod dugotrajnijeg liječenja; stoga je potrebna periodička procjena hematopoetske funkcije.

Kao i kod liječenja ostalim penicilinima, neurološke komplikacije u obliku konvulzija mogu se javiti kod primjene viših doza, osobito u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.8.).

Hipokalemija se može javiti u bolesnika koji raspolažu malim rezervama kalija ili u onih koji istovremeno primaju lijekove koji mogu smanjiti razinu kalija; u tih bolesnika može se preporučiti redovito određivanje elektrolita.

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 intervale primjene, nužno je prilagoditi stupnju oštećenja funkcije 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 bila je povezana s nižom brzinom reverzibilnog GFR poboljšanja u usporedbi s drugim antibioticima. Iz ove sekundarne analize zaključeno je kako je piperacilin/tazobaktam bio uzrok zakašnjelog oporavka bubrega kod tih bolesnika.

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

Natrij

Piperacilin/tazobaktam Kalceks 2 g/0,25 g

Ovaj lijek sadrži 108 mg natrija po bočici, što odgovara 5,4 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Piperacilin/tazobaktam Kalceks 4 g/0,5 g

Ovaj lijek sadrži 216 mg natrija po bočici, što odgovara 10,8 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ne-depolarizirajući mišićni relaksansi

Istovremena primjena piperacilina s vekuronijem utječe na produljenje 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.

Antikoagulansi

Za vrijeme istodobne primjene heparina, oralnih antikoagulansa i drugih lijekova koji mogu utjecati na sustav koagulacije krvi, uključujući i funkciju trombocita, potrebno je češće provođenje prikladnih koagulacijskih testova te redoviti nadzor bolesnika.

Metotreksat

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

Probenecid

Kao i s drugim penicilinima, pri istovremenoj primjeni probenecida i piperacilina/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 kod osoba s normalnom funkcijom bubrega ili s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega.

Farmakokinetika piperacilina, tazobaktama i metabolita M1 nije se značajno promijenila nakon primjene tobramicina.

Inaktivacija tobramicina i gentamicina piperacilinom dokazana je u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Za informacije koje se odnose na primjenu piperacilina/tazobaktama s aminoglikozidima, vidjeti dio 6.2.

Vankomicin

Ispitivanja su pokazala povećanu incidenciju akutne ozljede bubrega u bolesnika koji su istodobno primali piperacilin/tazobaktam i vankomicin u odnosu na primjenu vankomicina kao monoterapije (vidjeti dio 4.4). Neka od ovih ispitivanja su pokazala da interakcija ovisi o dozi vankomicina.

Nisu primijećene farmakokinetičke interakcije između piperacilina/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 je za vrijeme terapije piperacilinom/tazobaktamom potrebno 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.

Direktni Coombsov test može biti pozitivan.

Bio-Rad Laboratoires *Platelia Aspergillus* EIA testovi mogu davati lažno pozitivne rezultate kod bolesnika koji primaju piperacilin/tazobaktam. Prijavljene su križne reakcije između polisaharida koji ne potječu od vrsta *Aspergillus* i polifuranoze kod primjene Bio-Rad Laboratoires *Platelia Aspergillus* EIA testova.

Zbog toga, pozitivne rezultate gore navedenih testova kod bolesnika koji primaju piperacilin/tazobaktam potrebno je potvrditi drugim dijagnostičkim metodama.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni piperacilina/tazobaktama kod trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su razvojnu toksičnost, ali nema dokaza o teratogenosti kod doza toksičnih za majku (vidjeti dio 5.3).

Piperacilin i tazobaktam prolaze kroz placentu. Piperacilin/tazobaktam smije se primjenjivati tijekom trudnoće samo ako je to jasno indicirano, tj. samo ako je očekivana korist veća od mogućeg rizika za trudnicu i fetus.

Dojenje

Piperacilin se u niskim koncentracijama izlučuje u majčinom mlijeku; koncentracije tazobaktama u majčinom mlijeku nisu bile ispitivane. Stoga se dojlje smiju liječiti samo ako je očekivana korist veća od mogućeg rizika za majku i dijete.

Plodnost

Ispitivanje plodnosti u štakora nije pokazalo učinke na plodnost i parenje nakon intraperitonealne primjene tazobaktama ili kombinacije piperacilina/tazobaktama (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).

Među najozbiljnijim nuspojavama su pseudomembranozni kolitis i toksična epidermalna nekroliza, koji se javljaju kod 1 do 10 na 10 000 bolesnika. Učestalost pancitopenije, anafilaktičkog šoka i Stevens-Johnsonovog sindroma ne može se utvrditi na temelju trenutno dostupnih podataka.

U sljedećoj tablici, nuspojave su navedene prema organskom sustavu 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 (≥ 1/1 000 i < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1 000)	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije		infekcija kandidom*		pseudo-membranozni 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			hipokalijemija		
Psihijatrijski poremećaji		nesanica			delirij*
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja	napadaji*		
Krvožilni poremećaji			hipotenzija, flebitis, tromboflebitis, 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, svrbež	erythema multiforme*, urtikarija, makulopapularni osip*	toksična epidermalna nekroliza*	Stevens-Johnsonov sindrom*, ekfolijativni dermatitis, reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)*, akutna generalizirana egzantematозна 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 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	smanjene vrijednosti glukoze u krvi, povišena razina bilirubina u krvi, produljeno protrombinsko vrijeme		produljeno vrijeme krvarenja, povišena gama-glutamil transferaza
----------	--	--	--	--	--

*nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet

Kod bolesnika s cističnom fibrozom zabilježena je povećana učestalost vrućice i osipa za vrijeme liječenja piperacilinom.

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 se traži 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 piperacilinom/tazobaktamom, nakon stavljanja lijeka u promet. Većina opisanih slučajeva, uključujući mučninu, povraćanje i proljev, prijavljivane su i pri primjeni lijeka u uobičajenim preporučenim dozama. U bolesnika se mogu javiti neuromuskularna podražljivost ili konvulzije, ako se intravenski primjenjuje u dozama većim od preporučenih (posebice u bolesnika sa zatajenjem bubrega).

Liječenje

U slučaju predoziranja, nužno je prekinuti liječenje piperacilinom/tazobaktamom. Nije poznat specifičan antidot.

Liječenje treba biti suportivno i simptomatsko s obzirom na kliničku sliku bolesnika.

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antibakterijski lijekovi za sustavnu primjenu, kombinacije penicilina; uključujući inhibitore beta-laktamaze; ATK oznaka: J01CR05

Mehanizam djelovanja

Piperacilin, polusintetski penicilinski antibiotik širokog spektra, djeluje baktericidno tako što inhibira sintezu stanične membrane i stijenke.

Tazobaktam, antibiotik srodan penicilinima po beta-laktamskoj strukturi, inhibitor je mnogih beta-laktamaza, koje obično uzrokuju rezistenciju na peniciline i cefalosporine, ali ne inhibira enzime AmpC ili metalo beta-laktamaze. Tazobaktam proširuje antibiotski spektar piperacilina da obuhvati mnoge bakterije koje stvaraju beta-laktamaze, a koje su stekle rezistenciju na sam piperacilin.

Farmakokinetičko/farmakodinamički odnos

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

Mehanizam rezistencije

Dva osnovna mehanizma rezistencije na piperacilin/tazobaktam su:

- Inaktivacija piperacilinske komponente beta-laktamazama koje nisu inhibirane tazobaktamom: beta-laktamaze u molekularnom razredu B, C i D.
- Promjena penicilin vezujućih proteina (*eng. Penicillin-Binding Proteins*, PBS) što uzrokuje smanjenje afiniteta piperacilina prema ciljanoj molekuli u bakteriji.

Nadalje, promjene propusnosti bakterijske membrane, kao i ekspresije efluks-pumpi, može uzrokovati ili doprinijeti rezistenciji na piperacilin/tazobaktam, osobito kod Gram-negativnih bakterija.

Granične vrijednosti

EUCAST kliničke MIK granične vrijednosti za piperacilin/tazobaktam (EUCAST kliničke granične vrijednosti, Tablica verzija 12.0, važeća od 1.1.2022.). U svrhu ispitivanja osjetljivosti, koncentracija tazobaktama je fiksirana na 4 mg/l.

Patogen	Granične vrijednosti koje se odnose na sojeve ($S \leq R >$) mg/l piperacilina
<i>Enterobacterales</i> (ranije <i>Enterobacteriaceae</i>)	8/8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$< 0,001/16^a$
<i>Staphylococcus</i> vrste	^b
<i>Enterococcus</i> vrste	^c
<i>Streptococcus</i> skupine A, B, C i G	^d
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	^e
<i>Viridans</i> skupina streptokoka	^f
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25/0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	^g
<i>Bacteroides</i> vrste (osim <i>B. thetaiotaomicron</i>)	8/8
<i>Prevotella</i> vrste	0,5/0,5
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	0,5/0,5
<i>Clostridium perfringens</i>	0,5/0,5
<i>Cutibacterium acnes</i>	0,25/0,25
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	4/4
<i>Vibrio</i> vrste	1/1
Granične vrijednosti nevezane uz vrstu (PK-PD)	8/16

^a 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.

- ^b Većina stafilokoka proizvodi penicilinazu, a neki su rezistentni na meticilin. Bilo koji od ovih mehanizama čini ih rezistentnima na benzilpenicilin, fenoksimetilpenicilin, ampicilin, amoksicilin, piperacilin i tikarcilin. Za stafilokoke za koje je test pokazao da su osjetljivi na benzilpenicilin i cefoksitin može se navesti kao 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. Stafilocoki za koje je test pokazao da su rezistentni na cefoksitin, otporni su na sve peniciline. *S. saprophyticus* osjetljiv na ampicilin je negativan na mecA gen i osjetljiv na ampicilin, amoksicilin i piperacilin (s ili bez inhibitora beta-laktamaze).
- ^c Osjetljivost na ampicilin, amoksicilin i piperacilin (s ili bez inhibitora beta-laktamaze) može se utvrditi na temelju osjetljivosti na ampicilin. Rezistentnost na ampicilin neuobičajena je kod *E. faecalis* (potvrditi minimalnom inhibitornom koncentracijom, MIK), ali česta kod *E. faecium*.
- ^d 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.
- ^e Kako bi se isključili mehanizama rezistencije na beta-laktam, 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 za cefaklor, za koji, kada se navodi, treba navesti „Osjetljiv, povećana izloženost“ (I). *Streptococcus pneumoniae* 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).
- ^f 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.
- ^g Osjetljivost se može utvrditi na temelju osjetljivosti na amoksicilin-klavulansku kiselinu.

Osjetljivost

Prevalencija stečene rezistencije, za odabrane vrste, može se razlikovati geografski i vremenski, te je poželjna 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
UOBIČAJENO OSJETLJIVE VRSTE
<u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</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>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Anaerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Clostridium</i> vrste <i>Eubacterium</i> vrste Anaerobni gram-pozitivni koki ^{††}
<u>Anaerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Bacteroides fragilis</i> skupina <i>Fusobacterium</i> vrste <i>Porphyromonas</i> vrste

<i>Prevotella</i> vrste
VRSTE KOD KOJIH STEČENA REZISTENCIJA MOŽE PREDSTAVLJATI PROBLEM
<u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> [†] <i>Streptococcus viridans</i> skupine [†]
<u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</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</i> vrste <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> vrste
INHERENTNO REZISTENTNI ORGANIZMI
<u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella</i> vrste <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Ostali mikroorganizmi</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
[†] Streptokoki nisu bakterije koje proizvode beta-laktamazu; kod ovih organizama, rezistentnost je rezultat promjena na proteinima koji vežu penicilin (<i>eng. Penicillin-Binding Proteins, PBSs</i>), stoga su osjetljivi izolati isključivo osjetljivi na piperacilin. Kod <i>S. pyogenes</i> nije zabilježena rezistencija na penicilin.
^{††} Uključujući <i>Anaerococcus, Finegoldia, Parvimonas, Peptoniphilus, i Peptostreptococcus</i> vrste.

Ispitivanje Merino (infekcije krvotoka uzrokovane bakterijama koje produciraju ESBL)

U prospektivnom, paralelnom, randomiziranom objavljenom kliničkom ispitivanju neinferiornosti, 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 na meropenemu (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 -5,5 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 odnosno 34 µg/ml.

Distribucija

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

Piperacilin i tazobaktam dobro se raspodjeljuju u tkivima i tjelesnim tekućinama, uključujući sluznicu crijeva, žučni mjehur, pluća, žuč i kost. Srednje koncentracije u tkivu su uglavnom 50 do 100 % od onih u plazmi. Raspodjela u cerebralnoj tekućini je niska u subjektima s neupaljenim moždanim ovojnicama, kao i kod drugih penicilina.

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 izlučuju se glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom putem bubrega.

Piperacilin se izlučuje brzo, kao nepromijenjena supstancija, 68 % primijenjene doze pojavljuje se u urinu. Tazobaktam i njegov metabolit izlučuju se uglavnom putem bubrega, pri čemu se 80 % primijenjene doze pojavljuje kao nepromijenjena tvar, a ostatak u obliku metabolita. Piperacilin, tazobaktam i dezetil-piperacilin, također se izlučuju putem žuči.

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

Nema značajnih 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.

Hemodijaliza uklanja 30 % do 50 % piperacilina i tazobaktama, uz dodatnih 5 % uklanjanja doze tazobaktama u obliku tazobaktam metabolita. Peritonejskom dijalizom uklanja se oko 6 % i 21 % doza piperacilina odnosno tazobaktama; do 18 % doze tazobaktama uklanja se 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 (eng. *Standard Error*, SE) od 5,64 (0,34) ml/min/kg. Procijenjeni klirens piperacilina je 80 % vrijednosti za pedijatrijske bolesnike starosti od 2-9 mjeseci. Populacijska srednja vrijednost (SE) za volumen distribucije piperacilina je 0,243 (0,011) l/kg i neovisna je o dobi.

Starije osobe

Poluvrijeme eliminacije piperacilina i tazobaktama bilo je 32 % i 55 % duže, uspoređujući starije s mlađim bolesnicima. Ova razlika može biti zbog promjena u klirensu kreatinina povezanih sa životnom dobi.

Rasa

Nisu primijećene razlike u farmakokinetici piperacilina ili tazobaktama između Azijata (n = 9) i bijelaca (n = 9), kod 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 nisu provedene s piperacilinom/tazobaktamom.

U ispitivanju fertiliteta i opće reprodukcije u štakora korištenjem intraperitonejski primijenjenog tazobaktama ili kombinacije piperacilina/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 intravenskim primijenjenim kod 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 miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Kod istovremene primjene piperacilina/tazobaktama s drugim antibioticima (npr. aminoglikozidima), oba lijeka moraju se primjenjivati odvojeno. Miješanje beta-laktamskih antibiotika s aminoglikozidima *in vitro* može rezultirati znatnom neaktivnosti aminoglikozida.

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

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

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

6.3 Rok valjanosti

18 mjeseci

Rok valjanosti nakon rekonstitucije u bočici

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni dokazana je za 12 sati na temperaturi od 25 °C i za 48 sati na temperaturi od 2 do 8 °C, nakon rekonstitucije s jednim od kompatibilnih otapala za rekonstituciju (vidjeti dio 6.6).

Rok valjanosti nakon razrjeđivanja rekonstituirane otopine

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni razrijeđene rekonstituirane otopine dokazana je za 12 sati na temperaturi od 25 °C i za 48 sati na temperaturi od 2 do 8 °C, kada se razrijedi s otopinom Ringerovog acetata, 9 mg/ml (0,9%) natrijevim kloridom, 50 mg/ml (5%) glukozom, 50 mg/ml (5%) glukozom u 9 mg/ml (0,9%) natrijevom kloridu na predloženom volumenu razrjeđivanja za daljnje razrjeđivanje (vidjeti dio 6.6).

S mikrobiološkog gledišta, razrijeđeni proizvod treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, za vrijeme i uvjete čuvanja prije uporabe odgovoran je korisnik i normalno ono ne bi trebalo biti duže od 12 sati na temperaturi od 2 do 8 °C, osim ako se postupak rekonstitucije/razrjeđivanja nije proveo u kontroliranim i provjerenim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Piperacilin/tazobaktam Kalceks 2 g/0,25 g

Bezbojna staklena bočica s gumenim čepom od bromobutila, s aluminijskim poklopcem i s plavom plastičnom „flip-off“ kapicom.

Piperacilin/tazobaktam Kalceks 4 g/0,5 g

Bezbojna staklena bočica s gumenim čepom od bromobutila, s aluminijskim poklopcem i s narančastom plastičnom „flip-off“ kapicom.

Bočice su pakirane u kutiji.

Veličine pakiranja: 1 ili 10 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Samo za jednokratnu uporabu.

Rekonstituciju i razrjeđivanje se treba provoditi u aseptičkim uvjetima. Baciti svu neiskorištenu otopinu.

Intravenska primjena

Rekonstituirati svaku bočicu s volumenom otapala prikazanim u tablici ispod, koristeći jedan od kompatibilnih otapala za rekonstituciju. Miješati dok se ne otopi. Kada se miješa neprekidno, rekonstitucija se obično dogodi unutar 2 minute (za detalje rukovanja, vidjeti ispod). Rekonstituirana otopina je bezbojna do žućkasta.

Sadržaj bočice	Volumen otapala* koji treba dodati u bočicu
2 g/0,25 g (2 g piperacilina i 0,25 g tazobaktama)	10 ml
4 g/0,5 g (4 g piperacilina i 0,5 g tazobaktama)	20 ml

* Kompatibilna otapala za rekonstituciju:

- 9 mg/ml (0,9%) otopina natrijevog klorida
- 50 mg/ml (5%) otopina glukoze

- 50 mg/ml (5%) otopina glukoze u 9 mg/ml (0,9%) otopini natrijevog klorida
- voda za injekcije⁽¹⁾

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

Rekonstituirane otopine treba izvući špricom iz bočice. Kada se rekonstituiraju prema uputama, sadržaj bočice izvučen špricom sadržavat će deklariranu količinu piperacilina i tazobaktama.

Moguće je razrjeđivanje rekonstituiranih otopina do željenih volumena (npr. 50 ml do 150 ml) s jednim od sljedećih kompatibilnih otopine:

- 9 mg/ml (0,9%) otopina natrijevog klorida
- 50 mg/ml (5%) otopina glukoze
- 50 mg/ml (5%) otopina glukoze u 9 mg/ml (0,9%) otopini natrijevog klorida
- otopina Ringerovog acetata

Otopinu potrebno je vizualno pregledati prije uporabe. Treba koristiti samo bистre otopine, bez čestica.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Latvija

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

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

Piperacilin/tazobaktam Kalceks 2 g/0,25 g prašak za otopinu za infuziju: HR-H-902537871

Piperacilin/tazobaktam Kalceks 4 g/0,5 g prašak za otopinu za infuziju: HR-H-641691675

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31. siječnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-