

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1 NAZIV LIJEKA

Piperacilin/tazobaktam Qilu 4 g/0,5 g prašak za otopinu za infuziju

2 KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 4 g piperacilina (u obliku piperacilinnatrija) i 0,5 g tazobaktama (u obliku tazobaktamnatrija).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

9,39 mmol (216 mg) natrija po bočici

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3 FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za infuziju

Bjeličasti do bijeli kolačić ili prašak.

4 KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Piperacilin/tazobaktam Qilu je namijenjen za liječenje sljedećih infekcija odraslih, adolescenata 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,
- komplicirane infekcija urinarnog trakta (uključujući pijelonefritis),
- komplicirane intraabdominalne infekcije,
- komplicirane 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/tazobaktam Qilu se može koristiti 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 u dobi od 2 do 12 godina

- Komplikirane intraabdominalne infekcije

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

Potrebno je pridržavati se službenih smjernica o pravilnoj uporabi antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Doza i učestalost primjene lijeka Piperacilin/tazobaktam Qilu 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 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 drugim indiciranim infekcijama, osobito teških.

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

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

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Intravenska doza mora biti prilagođena stupnju oštećenja bubrega kako slijedi (svaki bolesnik mora biti pod strogim nadzorom zbog znakova toksičnosti; doza lijeka i interval moraju se prilagoditi u skladu s time):

Klirens kreatinina (ml/min)	Piperacilin/tazobaktam (preporučena doza)
> 40	Nije potrebna prilagodba doze
20- 40	Maksimalna predložena doza: 4 g / 0,5 g svakih 8 sati
< 20	Maksimalna predložena 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.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

Stariji bolesnici

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 za pedijatrijske bolesnike od 2 – 12 godina prema indikaciji ili stanju:

Doza prema tjelesnoj težini i učestalost primjene	Indikacija / stanje
80 mg piperacilin / 10 mg tazobaktama po kg tjelesne težine / svakih 6 sati	Neutropenična djeca s vrućicom, pod sumnjom na bakterijsku infekciju*
100 mg piperacilin / 12,5 mg tazobaktama po kg tjelesne težine / svakih 8 sati	Komplicirane intraabdominalne infekcije*

* Ne smije se premašiti maksimalna doza od 4 g / 0,5 g po dozi tijekom 30 minuta

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Intravenska doza mora biti prilagođena stupnju oštećenja bubrega kako slijedi (svaki bolesnik mora biti pod strogim nadzorom zbog znakova toksičnosti; dozu lijeka i interval treba prilagoditi u skladu s time):

Klirens kreatinina (ml/min)	Piperacilin/tazobaktam (preporučena doza)
> 50	Nije potrebna prilagodba 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 piperacilin/tazobaktama u djece u dobi do 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

Intravenski nakon rekonstitucije/razrjeđivanja.

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

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

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neki drugi penicilinski antibiotik.

Akutne teške alergijske reakcije 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 polusintetskih penicilina širokog spektra na osnovu čimbenika kao što su težina infekcije i pojava rezistencije drugih prikladnih antibiotika.

Prije početka liječenja piperacilin/tazobaktamom potrebno je pažljivo ispitati prijašnje reakcije preosjetljivosti na peniciline, druge beta-laktame (npr. cefalosporin, monobaktam, karbapenem) i druge alergene. Ozbiljne i ponekad fatalne reakcije preosjetljivosti (anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije uključujući šok) opisane su u bolesnika koji su primali terapiju penicilinima, uključujući piperacilin/tazobaktam. Pojava tih reakcija češća je u bolesnika koji u anamnezi imaju osjetljivost na brojne alergene. Ozbiljne reakcije preosjetljivosti zahtijevaju prekid primjene antibiotika i moguću primjenu adrenalina (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 pustuloze (vidjeti dio 4.8). U slučaju pojave kožnog osipa, bolesnika treba pomno nadzirati te prekinuti primjenu lijeka, ako dođe do progresije lezija.

Pseudomembranozni kolitis uzrokovan antibioticima može se manifestirati teškim, dugotrajnim proljevom, 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/tazobaktama.

Liječenje piperacilinom/tazobaktamom može rezultirati pojavom rezistentnih mikroorganizama koji mogu izazvati 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, te se javljaju češće u bolesnika sa zatajenjem bubrega. Javi li se krvarenje, antibiotik se mora obustaviti i provesti odgovarajuće liječenje.

Mogu se pojaviti leukopenija i neutropenija, posebno pri dugotrajnom liječenju; stoga je potrebna periodička procjena hematopoetske funkcije.

Kao i kod liječenja ostalim penicilinima, pri primjeni viših doza može doći do neuroloških komplikacija u obliku konvulzija, naročito u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.8).

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.

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.

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).

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.

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

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.

Antikoagulansi

Za vrijeme istodobne primjene heparina, oralnih antikoagulansa i drugih lijekova koji mogu utjecati na koagulaciju krvi uključujući funkciju trombocita, treba češće provoditi 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 pozitivne rezultate. 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 pokazala su razvojnu toksičnost, no nema dokaza o teratogenosti pri dozama toksičnim 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; koncentracije tazobaktama u majčinom mlijeku nisu bile ispitivane. Stoga je dojilje 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 skupine učestalosti, nuspojave su prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	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			hipokalijemija		
Psihijatrijski poremećaji		nesanica			delirij*
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja	napadaj*		
Krvožilni poremećaji			hipotenzija, flebitis, tromboflebitis, napadaji crvenila		
Poremećaji dišnog sustava,				epistaksa	eozinofilna pneumonija

prsišta i sredoprjsja					
Poremećaji probavnog sustava	proljev	bol u abdomenu, povraćanje, zatvor, mučnina, dispepsija		stomatitis	
Poremećaji jetre i žuči					hepatitis*, žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, pruritus	multiformni eritem*, urtikarija, makulopapularni osip*	toksična epidermalna nekroliza*	Stevens-Johnsonov sindrom*, ekfolijativni dermatitis, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)*, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)*, bulozni dermatitis, purpura
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva			artralgija, mijalgija		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava					zatajenje bubrega, tubulointersticijski nefritis*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		pireksija, reakcija na mjestu injekcije	zimica		
Pretrage		povišena alanin aminotransferaza, povišena aspartat aminotransferaza, sniženi ukupni proteini, snižen albumin u krvi, pozitivan Coombsov direktni test, povišen kreatinin u krvi, povišena alkalna fosfataza u krvi, povišena urea u	snižena glukoza u krvi, povišen bilirubin u krvi, produljeno protrombinsko vrijeme		produljeno vrijeme krvarenja, povišena gama-glutamilttransferaza

		krvi, produljeno aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme			
--	--	--	--	--	--

* Nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet

Liječenje piperacilinom je praćeno povećanjem učestalosti vrućice i osipa u bolesnika s 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 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 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

U slučaju predoziranja potrebno je prekinuti liječenje piperacilin/tazobaktamom. 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: antibakterijski lijekovi 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.

Mehanizam rezistencije

Dva su glavna mehanizma rezistencije na piperacilin/tazobaktam:

- Inaktivacija piperacilinske komponente onim 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*, ESBL) u molekularnoj klasi A i enzimskoj grupi D.
- Promjena proteina koji vežu penicilin (engl. *penicillin-binding proteins*, PBP), što rezultira smanjenjem afiniteta piperacilina prema ciljanoj molekuli u bakteriji.

Nadalje, promjena propusnosti membrane bakterija, kao i ekspresija efluks-pumpi za više lijekova, može uzrokovati ili doprinijeti rezistenciji bakterija 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, vrijedi od 01.01.2022.). U svrhu ispitivanja osjetljivosti, koncentracija tazobaktama je fiksirana na 4 mg/l.

Patogen	Granične vrijednosti koje se odnose na sojeve (S≤/R>) mg/l piperacilina
<i>Enterobacterales</i> (nekadašnje <i>Enterobacteriaceae</i>)	8/8
<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
<i>Streptococci</i> skupine <i>viridans</i>	- ⁶
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25/0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	- ⁷
<i>Bacteroides</i> vrste	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>Vibro</i> vrste	1/1
Granične vrijednosti nevezane uz vrstu (PK/PD)	8/16
1. Granična koncentracija MIK s vrijednosti $S \leq 0,001$ mg/l je arbitražna, "off scale" granična koncentracija (odgovara zoni promjera granične koncentracije " $S \geq 50$ mm") koji su kategorizirani kao divlji tipovi organizama (organizmi bez fenotipskih detektibilnih mehanizama rezistencije na agens) kao "Osjetljivi, pojačana izloženost" (I). Za te kombinacije organizam-agens, nemojte nikada	

prijavljivati „Osjetljivi, standardni režim doziranja“ (S).

2. Većina stafilokoka proizvodi penicilinazu, a neki su rezistentni na meticilin. Bilo koji od ovih mehanizama čini ih rezistentnima na benzilpenicilin, fenoksimetilpenicilin, ampicilin, amoksisilin, piperacilin i tikarcilin. Za izolate za koje je test pokazao da su osjetljivi na benzilpenicilin i cefoksitin može se navesti kao osjetljivi na sve peniciline. Za izolate za koje je test pokazao da su rezistentni na benzilpenicilin, ali osjetljivi na cefoksitin, osjetljivi su na kombinacije s β -laktamskim inhibitorima beta-laktamaze, izoksazolilpenicilinima (oksacilin, kloksacilin, dikloksacilin i flukloksacilin) i nafcilinom. Za agense koji se primjenjuju oralno, potrebno je paziti da se postigne dovoljna izloženost na mjestu infekcije. Izolati koji su rezistentni na cefoksitin rezistentni su na sve peniciline. Većina stafilokoka proizvodi penicilinazu, a neki su rezistentni na meticilin. Bilo koji od ovih mehanizama čini ih rezistentnima na benzilpenicilin, fenoksimetilpenicilin, ampicilin, amoksisilin, piperacilin i tikarcilin. Trenutačno nije dostupna metoda koja može pouzdano detektirati produkciju penicilinaza u svim vrstama stafilokoka, ali rezistencija na meticilin može se detektirati s cefoksitinom kako je to opisano ranije.

S. saprophyticus osjetljiv na ampicilin je negativan na *mecA* gen i osjetljiv na ampicilin, amoksisilin i piperacilin (s ili bez inhibitora beta-laktamaze).

3. Osjetljivost na ampicilin, amoksisilin 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), ali česta kod *E. faecium*.

4. Osjetljivost streptokoka skupine A, B, C i G na peniciline utvrđuje se na temelju osjetljivosti na benzilpenicilin (indikacije različite od meningitisa), uz iznimku fenoksimetilpenicilina i izoksazolilpenicilina za streptokoke skupine B. Dodavanje inhibitora beta-laktamaze ne povećava se klinička korist.

5. Kako bi se isključili mehanizmi rezistencije na beta-laktamske antibiotike, koristi se test probirnom pločom s 1 μ g oksacilina ili se određuje 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, ako se navodi, treba navesti „Osjetljiv, povećana izloženost“ (I). Bakterije soja *Streptococcus pneumoniae* ne proizvode beta-laktamaze. Dodavanjem inhibitora beta-laktamaze ne povećava se klinička korist. Osjetljivost se utvrđuje na temelju osjetljivosti na ampicilin (sve indikacije osim meningitisa).

6. Benzilpenicilin (MIK ili difuzija diska) može se koristiti za probir na beta-laktamsku rezistenciju u skupini Viridans streptokoka. Izolati kategorizirani kao negativni na probir mogu se prijaviti kao osjetljivi na beta-laktamske agense za koje su navedene kliničke granične koncentracije (uključujući i one s „Napomenom“). Izolate kategorizirane kao pozitivne na probir treba testirati na osjetljivost na pojedine agense ili prijaviti kao rezistentni. Za izolate negativne na probir benzilpenicilinom (zona inhibicije ≥ 18 mm ili MIK $\leq 0,25$ mg/l), osjetljivost se može odrediti na temelju benzilpenicilina ili ampicilina. Za izolate pozitivne na probir benzilpenicilinom (zona inhibicije < 18 mm ili MIK $> 0,25$ mg/l), osjetljivost se može odrediti na temelju ampicilina. Dodavanjem inhibitora beta-laktamaze ne povećava se klinička korist.

7. Osjetljivost se određuje na temelju osjetljivosti na amoksisilin-klavulansku kiselinu.

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
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, <i>coagulase negative</i> (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>Clostridioides</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 JE STEČENA OTPORNOST MOŽE PREDSTAVLJATI PROBLEM
<u>Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> † <i>Streptococcus viridans</i> skupina†
<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 ssp.</i> <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>Drugi 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 (PBP), i stoga, osjetljivi izolati isključivo su osjetljivi na piperacilin. Kod *S. pyogenes* nije zabilježena rezistencija na penicilin.
†† Uključujući *Anaerococcus*, *Finegoldia*, *Parvimonas*, *Peptoniphilus* i *Peptostreptococcus* spp.

Ispitivanje Merino (infekcije krvotoka uzrokovane bakterijama koje proizvode 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

Vršne koncentracije piperacilina i tazobaktama nakon primjene 4 g/ 0,5 g tijekom 30 minuta intravenskom infuzijom su 298 µg/ml odnosno 34 µg/ml.

Distribucija

I piperacilin i tazobaktam vežu se za proteine plazme približno 30%. Na vezanje piperacilina ili tazobaktama na proteine ne utječu druge tvari. Vezivanje metabolita tazobaktama na proteine je zanemarivo.

Piperacilin/tazobaktam se dobro raspodjeljuju u tkiva i tjelesne tekućine uključujući sluznicu crijeva, žučni mjehur, pluća, žuč i kost. Prosječne koncentracije u tkivima općenito iznose 50 do 100% od onih u plazmi. Raspodjela u cerebrospinalnoj tekućini je niska kod ispitanika 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 se izlučuju glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom putem bubrega.

Piperacilina se izlučuje brzo, kao nepromijenjena tvar, 68% primijenjene doze pojavljuje se u urinu. Tazobaktam i njegov metabolit se izlučuju uglavnom putem bubrega, pri čemu se 80% nalazi nepromijenjeno, a ostatak u obliku pojedinačnog 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 povećava 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% piperacilin/tazobaktama, 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, procijenjeni klirens za bolesnike u dobi od 9 mjeseci do 12 godina, bio je usporediv s onim u odraslih osoba, s populacijskom srednjom vrijednosti (SE) 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.

Stariji bolesnici

Poluvrijeme eliminacije piperacilina i tazobaktama u starijih bilo je 32%, odnosno 55% duže, u odnosu na mlađe bolesnike. Ova razlika je moguća zbog promjene u klirensu kreatinina s obzirom na dob.

Rasa

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

5.3 Ne klinički podaci o sigurnosti primjene

Ne klinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti. Studije kancerogenosti s piperacilinom/tazobaktamom 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 intravenski primijenjenog tazobaktama ili kombinacije piperacilina/tazobaktama u miševa i štakora rezultirala su blagim smanjenjem fetalne težine štakora pri dozama toksičnim za majku, ali nisu opaženi teratogeni učinci.

Nakon peritonealne primjene tazobaktama ili kombinacije piperacilina/tazobaktama u 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.

Kada se koristi istovremeno s drugim antibioticima (npr. aminoglikozidima), Piperacilin/Tazobaktam Qilu se mora primijeniti odvojeno. Miješanje beta-laktamskih antibiotika s aminoglikozidima *in vitro* može prouzročiti znatnu neaktivnost aminoglikozida.

Piperacilin/tazobaktam Qilu se ne smije miješati s drugim lijekovima u štrcaljki ili infuzijskoj boci jer kompatibilnost nije utvrđena.

Zbog kemijske nestabilnosti, Piperacilin/tazobaktam Qilu ne smije se koristiti u otopinama koje sadrže samo natrijev hidrogenkarbonat.

Piperacilin/tazobaktam Qilu nije kompatibilan s otopinom Ringerova laktata, otopinom Ringerova acetata, otopinom Ringerova acetata/malata te Hartmannovom otopinom.

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

6.3 Rok valjanosti

2 godine

Rekonstituirana otopina u bočici

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni je dokazana tijekom 48 sati kada se čuva u hladnjaku pri temperaturi od 2 do 8 °C te 5 sati kada se čuva pri temperaturi od 20 do 25 °C, kada je rekonstituiran s jednim od kompatibilnih otapala za rekonstituciju (vidjeti dio 6.6).

Razrijeđena otopina za infuziju

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni je dokazana tijekom 48 sati kada se čuva u hladnjaku pri temperaturi od 2 do 8 °C te 6 sati kada se čuva pri temperaturi od 20 do 25 °C, kada je razrijeđena s jednim od kompatibilnih otapala za razrjeđivanje pri predloženom volumenu razrjeđivanja (vidjeti dio 6.6).

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme primjene i uvjeti čuvanja u primjeni odgovornost su korisnika i u pravilu ne bi trebali biti dulji od 24 sata pri temperaturi od 2 do 8 °C, osim ako su rekonstitucija/razrjeđivanje (itd.) provedeni u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

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

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica od 50 ml s bromobutilnim gumenim čepovima i kombiniranom kapicom od aluminija i plastike.

Veličine pakiranja: 1, 5, 10, 12, 25 ili 50 bočica po kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Rekonstituciju i razrjeđivanje treba provesti pod aseptičkim uvjetima. Otopinu treba prije primjene vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje. Otopina se smije upotrijebiti samo ako je bistra te ne sadrži čestice.

Priprema otopine za infuziju

Prašak svake bočice treba rekonstituirati s volumenom otapala prikazanim u tablici u nastavku, koristeći jedno od kompatibilnih otapala za rekonstituciju. Bočicu treba okretati dok se sadržaj ne otopi. Kad se konstantno okreće, rekonstitucija se općenito događa unutar 5 do 10 minuta (pojednosti o rukovanju vidjeti u nastavku).

Sadržaj bočice	Volumen otapala* kojeg treba dodati bočici	Približna koncentracija nakon rekonstitucije
4 g/0,5 g (4 g piperacilina i 0,5 g tazobaktama)	20 ml	193,2 mg/ml (sadrži 171,7 mg/ml piperacilina i 21,5 mg/ml tazobaktama)

* Kompatibilna otapala za rekonstituciju:

- natrijev klorid 9 mg/ml (0,9%) otopina za injekciju
- sterilna voda za injekcije ⁽¹⁾
- glukoza 50 mg/ml (5%) otopina za infuziju

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

Rekonstituirane otopine treba izvući iz bočice putem štrcaljke. Kada se rekonstituira prema uputama, sadržaj bočice uvučen štrcaljkom dat će označenu količinu piperacilina i tazobaktama.

Rekonstituirane otopine se mogu dalje razrijediti na željeni volumen (npr. 50 ml do 150 ml) s jednim od sljedećih kompatibilnih otapala:

- natrijev klorid 9 mg/ml (0,9%) otopina za injekciju
- glukoza 50 mg/ml (5%) otopina za infuziju
- dekstran 60 mg/ml (6%) u natrijevom kloridu 9 mg/ml (0,9%) otopina za injekciju

Istodobna primjena s aminoglikozidima

Zbog *in vitro* inaktivacije aminoglikozida od strane beta-laktamskim antibiotika, Piperacilin/tazobaktam Qilu i aminoglikozid se preporučuju zasebno primijeniti. Piperacilin/tazobaktam Qilu i aminoglikozid treba rekonstituirati i razrijediti zasebno kada je indicirana istodobna terapija s aminoglikozidima.

Vidjeti dio 6.2 za inkompatibilnosti.

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

Samo za jednokratnu primjenu. Bacite svu neiskorištenu otopinu.

7 NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

QILU PHARMA SPAIN S.L.
Paseo de la Castellana 40, planta 8
28046 - Madrid, Španjolska

8 BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-878898010

9 DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

06. travnja 2023./ -

10 DATUM REVIZIJE TEKSTA

/ -

H A L M E D
06 - 04 - 2023
ODOBRENO