

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 bočica sadrži 4 g piperacilina i 0,5 g tazobaktama u obliku natrijevih soli.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

1 bočica sadrži 9,44 mmol (što odgovara 217 mg) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

Otopina pripravljena s 20 ml otapala sadrži 200 mg/ml piperacilina i 25 mg/ml tazobaktama.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za infuziju.

Bijeli do gotovo bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Piperacilin/tazobaktam Sandoz je indiciran za liječenje sljedećih infekcija, u odraslih i djece starije od 2 godine (vidjeti dijelove 4.2. i 5.1.):

Odrasli i adolescenti

- teške pneumonije, uključujući bolnički stečene pneumonije i pneumonije u ventiliranih bolesnika (VAP)
- komplicirane infekcije mokraćnog sustava (uključujući pijelonefritis)
- komplicirane intraabdominalne infekcije
- komplicirane infekcije kože i mekih tkiva (uključujući infekcije dijabetičkog stopala)

Liječenje bolesnika s bakteremijom koja je povezana, ili se sumnja da je povezana s gore navedenim infekcijama.

Piperacilin/tazobaktam Sandoz se može koristiti u liječenju bolesnika s neutropeničnom vrućicom ako se sumnja da je uzrokovana bakterijskom infekcijom.

Djeca u dobi od 2 do 12 godina

- komplicirane intraabdominalne infekcije

Piperacilin/tazobaktam Sandoz se može koristiti u liječenju djece s neutropeničnom 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 Sandoz ovise o ozbiljnosti i mjestu infekcije i očekivanom patogenu.

Odrasli i adolescenti

Infekcije

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

Kod nozokomijalne pneumonije i bakterijskih infekcija u neutropeničnih bolesnika, preporučena doza je 4 g piperacilina/0,5 g tazobaktama svakih 6 sati. Ovaj se režim može primijeniti i za liječenje bolesnika s ostalim indiciranim infekcijama, kad su osobito teške.

Sljedeća tablica sažeto prikazuje učestalost liječenja i preporučene doze za odrasle i adolescente, prema indikaciji ili stanju:

Učestalost liječenja	Piperacilin/tazobaktam Sandoz 4 g/0,5 g
Svakih 6 sati	Teška pneumonija
	Odrasli bolesnici s neutropeničnom vrućicom, ako se sumnja da je uzrokovana bakterijskom infekcijom
Svakih 8 sati	Komplicirane infekcije urinarnog sustava (uključujući pijelonefritis)
	Komplicirane intraabdominalne infekcije
	Komplicirane infekcije kože i mekih tkiva (uključujući infekcije dijabetičkog stopala)

Oštećenje funkcije bubrega

Intravenoznu dozu potrebno je prilagoditi s obzirom na stupanj stvarnog oštećenja funkcije bubrega, kako slijedi (svaki bolesnik mora se pažljivo nadzirati na znakove toksičnosti te sukladno tome mora se prilagoditi doza i interval primjene):

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

U bolesnika na hemodijalizi, potrebno je primijeniti jednu dodatnu dozu piperacilina/tazobaktama 2 g/0,25 g nakon svakog perioda hemodijalize, s obzirom da se hemodijalizom uklanja 30 % - 50 % piperacilina u 4 sata.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2.).

Stariji bolesnici

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika s normalnom funkcijom bubrega ili klirensom kreatinina iznad 40 ml/min.

Pedijatrijska populacija (u dobi od 2 – 12 godina)

Infekcije

U sljedećoj tablici sažeti su podaci o učestalosti primjene i dozi po tjelesnoj težini za pedijatrijske bolesnike u dobi od 2 - 12 godina, prema indikaciji ili stanju:

H A L M E D
20 - 12 - 2023
ODOBRENO

Doza prema težini i učestalosti primjene	Indikacija/ stanje
80 mg piperacilina/10 mg tazobaktama po kg tjelesne težine/svakih 6 sati	Neutropenična djeca s vrućicom, ako se sumnja da je uzrokovana bakterijskom infekcijom*
100 mg piperacilina/12,5 mg tazobaktama po kg tjelesne težine/svakih 8 sati	Komplicirane intraabdominalne infekcije *

* ne smije se prekoračiti maksimum od 4 g/0,5 g po dozi tijekom 30 minuta.

Oštećenje funkcije bubrega

Intravenoznu dozu potrebno je prilagoditi s obzirom na stupanj stvarnog oštećenja funkcije bubrega, kako slijedi (svaki bolesnik mora se pažljivo nadzirati na znakove toksičnosti supstance; sukladno tome mora se prilagoditi doza i interval primjene lijeka):

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

Za djecu na hemodijalizi, potrebno je primijeniti jednu dodatnu dozu od 40 mg piperacilina/5 mg tazobaktama/kg nakon svakog perioda dijalize.

Primjena u djece mlađe od 2 godine

Sigurnost i djelotvornost lijeka Piperacilin/tazobaktam Sandoz u djece u dobi od 0 – 2 godine nije utvrđena.

Nisu dostupni podaci iz kontroliranih kliničkih ispitivanja.

Trajanje liječenja

Uobičajeno trajanje liječenja za većinu indikacija u rasponu je od 5 – 14 dana. Međutim, trajanje liječenja potrebno je odrediti ovisno o težini infekcije, patogenu ili patogenima i kliničkom i bakteriološkom napretku bolesnika.

Način primjene

Piperacilin/tazobaktam Sandoz 4 g/0,5 g primjenjuje se infuzijom u venu (tijekom 30 minuta).

Za uputu o rekonstituciji, vidjeti dio 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neki drugi penicilinski antibiotik ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Akutne teške alergijske reakcije na bilo koje beta-laktame (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 Sandoz, potrebno je uzeti detaljnu anamnezu i pažljivo preispitati prethodne reakcije preosjetljivosti na peniciline, druge beta-laktame (npr. cefalosporin, monobaktam ili karbapenem) ili druge alergene. Ozbiljne i ponekad fatalne reakcije

preosjetljivosti (anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije [uključujući i šok]) zabilježene su u bolesnika koji su primali peniciline, uključujući i 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 drugih hitnih mjera.

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 lezije progrediraju.

Hemofagocitna limfocitocitoza (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.

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 mora se prekinuti primjena lijeka Piperacilin/tazobaktam Sandoz.

Liječenje lijekom Piperacilin/tazobaktam Sandoz može rezultirati pojavom rezistentnih organizama, koji mogu uzrokovati superinfekcije.

U nekih bolesnika koji su primali beta-laktame javilo se krvarenje. Te su reakcije ponekad povezane s poremećajima koagulacijskih testova, kao što je vrijeme zgrušavanja, agregacija trombocita i protrombinsko vrijeme, te se češće javljaju u bolesnika sa zatajenjem bubrega. Ako se javi krvarenje, mora se prekinuti primjena antibiotika i započeti odgovarajuće liječenje.

Mogu se javiti leukopenija i neutropenija, osobito kod produljenog liječenja, stoga je potrebna periodička procjena funkcije hematopoeze.

Kao i kod ostalih penicilina, pri višim dozama mogu se javiti neurološke komplikacije u obliku konvulzija, osobito u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

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 bubrežnog oštećenja (vidjeti dio 4.2.).

U drugoj 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.

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

Ovaj lijek sadrži 217 mg natrija po jednoj bočici, što odgovara 11% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Hipokalemija se može javiti u bolesnika s malim rezervama kalija ili u onih koji istodobno primaju lijekove koji mogu smanjiti razinu kalija; u tih se bolesnika preporuča povremeno određivanje elektrolita.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ne-depolarizirajući mišićni relaksansi

Pri istodobnoj primjeni s vekuronijem, piperacilin je utjecao na produljenje neuromuskularne blokade vekuronija. Zbog sličnog mehanizma djelovanja, u prisustvu piperacilina, može se očekivati produljenje neuromuskularne blokade uzrokovane bilo kojim ne-depolarizirajućim mišićnim relaksansom.

Oralni antikoagulansi

Za vrijeme istodobne primjene heparina, oralnih antikoagulansa ili drugih tvari koje mogu utjecati na koagulacijski sustav, uključujući i funkciju trombocita, potreban je redoviti nadzor i češće provođenje koagulacijskih testova.

Metotreksat

Piperacilin može smanjiti izlučivanje metotreksata te je stoga u bolesnika potrebno pratiti razinu metotreksata u serumu, kako bi se izbjegla toksičnost.

Probenecid

Kao i s drugim penicilinima, istodobna primjena probenecida i piperacilina/tazobaktama uzrokuje produljeno poluvrijeme eliminacije i smanjenje bubrežnog klirensa i piperacilina i tazobaktama. Međutim, vršne koncentracije obje tvari u plazmi su nepromijenjene.

Aminoglikozidi

Piperacilin, i sam, i u kombinaciji s tazobaktamom, ne mijenja značajno farmakokinetiku tobramicina u osoba s normalnom funkcijom bubrega ili s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Farmakokinetika piperacilina, tazobaktama i M1 metabolita ne mijenja se značajno 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 dijelove 6.2. i 6.6.

Vankomicin

Ispitivanja su pokazala povećanu učestalost akutnog oštećenja bubrega u bolesnika koji su istodobno primali piperacilin/tazobaktam i vankomicin u usporedbi s bolesnicima koji su primali samim vankomicin (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 dati lažno pozitivan rezultat. Stoga je glukozu u urinu za vrijeme terapije lijekom Piperacilin/tazobaktam Sandoz potrebno određivati enzimatski.

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

Izravni Coombsov test može biti pozitivan.

Kod primjene Bio-Rad Laboratoires *Platelia Aspergillus* EIA testa kod bolesnika koji primaju Piperacilin/tazobaktam Sandoz može doći do lažno pozitivnih rezultata. Kod primjene Bio-Rad Laboratoires *Platelia Aspergillus* EIA testa zabilježene su križne reakcije između polisaharida koji ne potječe od aspergilusa i polifuranoze. Pozitivne rezultate gore navedenih testova kod bolesnika koji primaju Piperacilin/tazobaktam Sandoz potrebno je još jednom provjeriti pomoću drugih dijagnostičkih metoda.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Ispitivanja na životinjama pokazala su razvojnu 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 primjenjivati u trudnoći samo ako je to jasno indicirano, tj. samo ako očekivana korist premašuje mogući rizik za trudnicu i fetus.

Dojenje

Piperacilin se u niskim koncentracijama izlučuje u majčinom mlijeku u ljudi, dok koncentracije tazobaktama u majčinom mlijeku u ljudi nisu ispitivane. Dojilje se smiju liječiti ovim lijekom samo ukoliko 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). Neke od najtežih nuspojave, pseudomembranozni kolitis i toksična epidermalna nekroliza, pojavljuju se u manje od 1 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 do < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000)	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije		kandidijaza*		pseudomembranozni kolitis	
Poremećaji krvi i limfnog sustava		trombocitopenija, anemija*	leukopenija	agranulocitoza,	pancitopenija*, neutropenija, hemolitička anemija*, trombocitoza*, eozinofilija*

Organski sustav	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji imunološkog sustava					anafilaktoidni šok*, anafilaktički šok*, anafilaktoidna reakcija*, anafilaktička reakcija*, preosjetljivost*
Poremećaji metabolizma i prehrane			hipokalijemija		
Psihijatrijski i poremećaji		nesanica			delirij*
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja	napadaji*		
Krvožilni poremećaji			hipotenzija, flebitis, tromboflebitis, valovi vrućine		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja				epistaksa	eozinofilna pneumonija
Poremećaji probavnog sustava	proljevi	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*, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima- (DRESS) *, akutna generalizirana ekzantematозна pustuloza (AGEP) *, eksfolijativni dermatitis, bulozni dermatitis purpura

Organski sustav	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 do < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000)	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava 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 primjene injekcije	zimica		
Pretrage		povišena razina alanin aminotransferaze, povišena razina aspartat aminotransferaze, smanjene vrijednosti ukupnih proteina u krvi, 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 razina gama-glutamilttransferaze

*nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet

Terapija piperacilinom povezana je s povećanom incidencijom vrućice i osipa u bolesnika s cističnom fibrozom.

Nuspojave beta-laktamskih antibiotika

Beta-laktamski antibiotici, uključujući piperacilin/tazobaktam, mogu uzrokovati encefalopatije i konvulzije (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

Nakon stavljanja lijeka u promet opisani su slučajevi predoziranja piperacilinom/tazobaktamom. Većina zabilježenih simptoma, uključivala je mučninu, povraćanje i proljev, a javljala se i kod uobičajenih preporučenih doza. U bolesnika se može javiti pojačana neuromuskularna podražljivost ili konvulzije, ukoliko su intravenski davane doze veće od preporučenih (osobito u prisustvu zatajenja bubrega).

Liječenje

U slučaju predoziranja mora se prekinuti liječenje piperacilinom/tazobaktamom. Nije poznat specifičan antidot.

Liječenje je potporno i simptomatsko, ovisno o kliničkoj slici bolesnika.

Prekomjerne koncentracije piperacilina ili tazobaktama u serumu mogu se sniziti 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-laktamaza)

ATK oznaka: J01CR05

Mehanizam djelovanja

Piperacilin je polusintetski penicilin širokog spektra s baktericidnom aktivnošću koja se zasniva na inhibiciji sinteze i membrane i stanične stijenke.

Tazobaktam, beta-laktamskom strukturom srodan penicilinima, inhibitor je brojnih 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 inhibitorne koncentracije ($T > \text{MIK}$) smatra se najvažnijom farmakodinamičkom odrednicom djelotvornosti 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. Nadalje, tazobaktam ne pruža zaštitu od beta-laktamaza proširenog spektra (engl. *extended-spectrum beta-lactamases*, ESBLs) u molekularnom razredu A i enzimskoj grupi D.
- promjena penicilin vezujućih proteina, koja rezultira smanjenjem afiniteta piperacilina za molekularni cilj u bakterijama.

Nadalje, promjena propustljivosti 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 MIC kliničke granične vrijednosti za piperacilin/tazobaktam (2009-12-02, v 1). Za potrebe ispitivanja osjetljivosti, koncentracija tazobaktama je fiksirana na 4 mg/l.

Patogen	Granične vrijednosti povezane s vrstom (S≤/R>)
Enterobacteriaceae	8/16
Pseudomonas	16/16
Gram-negativni i Gram-pozitivni anaerobi	8/16
Granične vrijednosti nevezane uz vrstu	4/16

Osjetljivost streptokoka zaključena je na osnovu osjetljivosti penicilina.

Osjetljivost stafilokoka zaključena je na osnovu osjetljivosti oksacilina.

Osjetljivost

Prevalencija stečene rezistencije za odabrane vrste može varirati geografski i vremenski, te je poželjno uzeti u obzir 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 značajnih vrsta prema osjetljivosti na piperacilin / tazobaktam
UOBIČAJENO OSJETLJIVE VRSTE
<u>Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , osjetljivi na meticillin [†] <i>Staphylococcus spp.</i> , kolagulaza negativni, osjetljivi na meticillin <i>Streptococcus pyogenes</i> Grupa B streptokoka
<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 spp.</i> <i>Eubacterium spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
<u>Anaerobni gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Bacteroides fragilis</i> grupa <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Porphyromonas spp.</i> <i>Prevotella spp.</i>
VRSTE KOD KOJIH STEČENA REZISTENCIJA MOŽE PREDSTAVLJATI PROBLEM
<u>Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecium</i> ^{s,+} <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus viridans</i> grupa
<u>Aerobni gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ^s <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i>

<i>Enterobacter spp.</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumonia</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia spp.</i>
INHERENTNO REZISTENTNI ORGANIZMI
<u>Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Aerobni gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Legionella spp.</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^{+,§}
<u>Drugi mikroorganizmi</u> <i>Chlamydophilia pneumonia</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i>
[§] Vrste koje pokazuju prirodnu srednju osjetljivost ⁺ Vrste kod kojih je opažena visoka stopa rezistencije (više od 50 %) u jednom ili više područja/država/regija unutar EU. [‡] Svi meticilin-rezistentni stafilocoki rezistentni su na piperacilin/tazobaktam.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Vršne koncentracije piperacilina i tazobaktama nakon intravenske infuzije 4 g/0,5 g primijenjene tijekom 30 minuta su 298 µg/ml odnosno 34 µg/ml.

Distribucija

Obje djelatne tvari, piperacilin i tazobaktam, vežu se s oko 30% na proteine plazme. Vezivanje piperacilina ili tazobaktama na proteine neovisno je o prisutnosti bilo koje od komponenti. Vezivanje metabolita tazobaktama na proteine je zanemarivo.

Piperacilin/tazobaktam se opsežno raspodjeljuje u tkiva i tjelesne tekućine, uključujući sluznicu crijeva, žučni mjehur, pluća, žuč i kosti. Srednje vrijednosti koncentracija u tkivima su uglavnom 50 do 100 % onih u plazmi. Raspodjela u cerebrospinalnoj tekućini je niska u osoba koje nemaju upalu moždanih ovojnica, kao i kod drugih penicilina.

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

Piperacilin se brzo izlučuje u nepromijenjenom obliku pri čemu se približno 68 % primijenjene doze pojavljuje u urinu. Tazobaktam i njegov metabolit se primarno izlučuju putem bubrega, pri čemu se približno 80 % primijenjene doze pojavljuje kao nepromijenjena supstanca, a ostatak kao slobodni metabolit. Piperacilin, tazobaktam i dezetil-piperacilin se također izlučuju u žuči.

Poluvrijeme eliminacije piperacilina i tazobaktama u plazmi nakon primjene pojedinačnih ili opetovanih doza kod zdravih ispitanika iznosilo je između 0,7 i 1,2 sati i bilo je neovisno o dozi ili trajanju infuzije. Poluvrijeme eliminacije i piperacilina i tazobaktama povećava se sa smanjenjem bubrežnog klirensa.

Nema značajnih promjena u farmakokinetici piperacilina, obzirom na prisustvo tazobaktama. Smatra se da piperacilin neznatno smanjuje klirens tazobaktama.

Posebne populacije

Poluvrijeme eliminacije piperacilina i tazobaktama povećava se za oko 25 % odnosno 18 % u bolesnika s cirozom jetre u usporedbi sa zdravim ispitanicima.

Poluvrijeme eliminacije piperacilina i tazobaktama raste s padajućim vrijednostima klirensa kreatinina. Kod klirensa kreatinina manjeg od 20 ml/min poluvrijeme eliminacije piperacilina i tazobaktama raste 2 puta odnosno 4 puta u usporedbi s osobama s normalnom bubrežnom funkcijom.

Hemodijalizom se uklanja 30 % do 50 % piperacilin/tazobaktama, te daljnjih 5 % doze tazobaktama u obliku metabolita tazobaktama. Peritonejskom dijalizom uklanja se približno 6 % doze piperacilina i približno 21 % doze tazobaktama, od čega do 18 % u obliku metabolita tazobaktama.

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 % od te vrijednosti za pedijatrijske bolesnike u dobi od 2 – 9 mjeseci. Populacijska srednja vrijednost volumena distribucije piperacilina (SE) je 0,243 (0,011) l/kg, te je neovisna o dobi.

Stariji bolesnici

Srednja vrijednost poluvijeka eliminacije u starijih bolesnika za piperacilin i tazobaktam je 32 % odnosno 55 % dulja, u odnosu na mlađe osobe. Ove razlike se mogu pripisati promjenama u klirensu kreatinina povezanim sa životnom dobi.

Rasa

Nije uočena razlika u farmakokinetici piperacilina ili tazobaktama između zdravih dobrovoljaca azijskog podrijetla (N=9) i pripadnika bijele rase (N=9), koji su primili jednokratnu 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. Ispitivanja kancerogenosti piperacilina/tazobaktama nisu provedena.

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 pomoćnih tvari.

6.2. Inkompatibilnosti

Piperacilin/tazobaktam Sandoz 4 g/0,5 g prašak za otopinu za infuziju se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onima koji su navedeni u točki 6.6.

Piperacilin/tazobaktam Sandoz se ne smije miješati ili davati zajedno s aminoglikozidima. Miješanje piperacilina/tazobaktama s aminoglikozidom *in vitro* može rezultirati značajnom inaktivacijom aminoglikozida.

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

Piperacilin/tazobaktam treba primijeniti putem infuzijskog seta odvojeno od bilo kojeg drugog lijeka, osim ako je dokazana njihova kompatibilnost.

Zbog kemijske nestabilnosti, piperacilin/tazobaktam se ne smije davati u otopinama koje sadržavaju natrijev hidrogenkarbonat.

Ringerova (Hartmannova) otopina s laktatom nije kompatibilna s piperacilinom/tazobaktamom.

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

6.3. Rok valjanosti

Prije otvaranja:
2 godine.

Nakon pripreme (i razrjeđivanja):

Pripremljena otopina je fizikalno-kemijski stabilna 24 sata na temperaturi 20 – 25 °C, odnosno 48 sati na temperaturi 2 – 8 °C.

S mikrobiološkog stajališta, nakon otvaranja, pripremljenu otopinu treba odmah upotrijebiti. Ako se ne primijeni neposredno nakon pripreme, za vrijeme i uvjete čuvanja odgovorno je stručno medicinsko osoblje, što uobičajeno ne bi trebalo biti dulje od 24 sata na temperaturi 2 – 8 °C, osim ako je otopina pripremljena/razrijeđena u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
Za uvjete čuvanja pripremljene/razrijeđene otopine vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak u staklenoj bočici (staklo tip II) od 100 ml s gumenim čepom i aluminijskim prstenom s „flip-off“ zatvaračem.

Prašak u staklenoj bočici (staklo tip II) od 50 ml s gumenim čepom i aluminijskim prstenom s „flip-off“ zatvaračem

Veličina pakiranja od 10 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Otopinu za injekciju ili infuziju treba pripremiti/razrijediti u aseptičnim uvjetima. Prije uporabe, pripremljenu otopinu treba vizualno pregledati zbog eventualno prisutnih čestica i promjene boje. Otopina nakon rekonstitutice (pripreme) je bezbojna do svijetlo žuta. Otopina se smije primijeniti samo ako je bistra i ako u njoj nema nikakvih čestica.

Primjena u venu:

Sadržaj jedne bočice treba otopiti u 20 ml jedne od niže navedenih otopina za pripremu. Vrtiti dok se ne otopi. Kada se stalno vrti, prašak se u pravilu otopi unutar 3 minute (za detalje o rukovanju, molimo vidjeti dolje).

Kompatibilna otopala za pripremu:

- 0,9%-tna (9 ml/mg) otopina za injekciju natrijevog klorida
- Sterilna voda za injekcije⁽¹⁾
- 5%-tna otopina glukoze

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

Pripremljenu otopinu treba uz pomoć štrcaljke izvući iz bočice. Kada se priprema prema uputama, izvučeni sadržaj u štrcaljki sadržavat će deklariranu količinu piperacilina i tazobaktama.

Moguće je dodatno razrjeđivanje pripremljene otopine do željene količine (npr. 50 ml do 150 ml) s jednim od sljedećih kompatibilnih otopala:

- 0,9%-tna (9 mg/ml) otopina za injekciju natrijevog klorida
- 5%-tna otopina glukoze
- 6%-tna otopina dekstrana u 0,9%-tnoj otopini natrijevog klorida

Za inkompatibilnosti, vidjeti dio 6.2.

Sav neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Za jednokratnu primjenu. Svu preostalu količinu otopine treba baciti.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-581832628

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27.07.2011./31.05.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

20. prosinca 2023.