

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Pitaz 2 g/0,25 g prašak za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži piperacilin (u obliku piperacilinnatrija) u količini koja odgovara 2 g i tazobaktam (u obliku tazobaktamnatrija) u količini koja odgovara 0,25 g.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna bočica lijeka Pitaz 2 g/0,25 g sadrži 108 mg natrija.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za infuziju

Bijeli ili gotovo bijeli rastresiti grumen ili prašak.

Otopina za infuziju ima:

- pH 5,0-7,0
- osmolalnost: 600-700 mOsm/kg (kada se rekonstituira s 10 ml vode za injekciju)

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Pitaz je namijenjen za liječenje sljedećih infekcija u odraslih i djece starije od dvije godine (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1.):

Odrasli i adolescenti

- Teške pneumonije uključujući bolnički stečenu pneumoniju i pneumonije povezane s mehaničkom ventilacijom
- Komplikirane infekcije mokraćnog sustava (uključujući pijelonefritis)
- Komplikirane infekcije trbušne šupljine
- Komplikirane infekcije kože i mekog tkiva (uključujući infekcije dijabetičkog stopala)

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

Pitaz se može koristiti u liječenju bolesnika s febrilnom neutropenijom, ako se sumnja da je uzrokovana bakterijskom infekcijom.

Napomena: Primjena se ne preporučuje u odraslih bolesnika sa bakterijemijom uzrokovanom ESBL sojevima *E. coli* i *K. pneumoniae* koje proizvode beta laktamaze proširenog spektra (neosjetljive na ceftriakson), vidjeti dio 5.1.

Djeca u dobi od 2 do 12 godina

- Komplikirane infekcije trbušne šupljine

Pitaz se može koristiti u liječenju djece s febrilnom neutropenijom, ako se sumnja da je uzrokovana bakterijskom infekcijom.

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

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doza i učestalost primjene lijeka Pitaz ovise o težini i mjestu infekcije i očekivanim patogenima.

Odrasli i adolescenti

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 primijenjena svakih 6 sati. Ovaj se režim doziranja može primijeniti i u bolesnika s ostalim, osobito teškim infekcijama.

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

Indikacija	Učestalost primjene
Teška pneumonija	Svakih 6 sati
Odrasli bolesnici s febrilnom neutropenijom, ako se sumnja na bakterijsku infekciju	
Komplicirana infekcija mokraćnog sustava (uključujući pijelonefritis)	Svakih 8 sati
Komplicirana infekcije trbušne šupljine	
Infekcije kože i mekog tkiva (uključujući infekcije dijabetičkog stopala)	

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Intravenska doza mora biti prilagođena stupnju oštećenja bubrega kako je navedeno u sljedećoj tablici (svaki bolesnik mora biti pod strogim nadzorom zbog mogućnosti pojave znakova toksičnosti; doza lijeka i intervali primjene moraju se prilagoditi u skladu s time):

Klirens kreatinina (ml/min)	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, dodatnu dozu piperacilina/tazobaktama od 2 g/0,25 g potrebno je primijeniti nakon svake dijalize, s obzirom da se hemodijalizom ukloni 30%-50% piperacilina u 4 sata.

Bolesnici s oštećenom funkcijom 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 (djeca u dobi 2 - 12 godina)

U donjoj tablici sažeta je učestalost primjene i doza po tjelesnoj težini te prema indikaciji ili stanju za pedijatrijske bolesnike u dobi od 2 do 12 godina:

Indikacija	Doza prema tjelesnoj težini i učestalost primjene
Djeca s febrilnom neutropenijom, ako se sumnja na bakterijsku infekciju*	80 mg piperacilina/10 mg tazobaktama po kg tjelesne težine/svakih 6 sati
Komplicirane infekcije trbušne šupljine*	100 mg piperacilina/12,5 mg tazobaktama po kg tjelesne težine/svakih 8 sati

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

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Intravenska doza mora biti prilagođena stupnju oštećenja funkcije bubrega kako je navedeno u sljedećoj tablici (svaki bolesnik mora biti pod strogim nadzorom zbog mogućnosti pojave znakova toksičnosti; doza lijeka i intervali primjene moraju se prilagoditi u skladu s time):

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

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

Primjena u djece mlađe od 2 godine

Sigurnost i djelotvornost piperacilina/tazobaktama u djece u dobi 0- 2 godine nisu utvrđene.

Nema dostupnih podataka iz kontroliranih kliničkih ispitivanja.

Trajanje liječenja

Uobičajeno trajanje liječenja za većinu indikacija je od 5 do 14 dana. Međutim, trajanje liječenja potrebno je prilagoditi težini infekcije, patogenima te kliničkom i bakteriološkom napretku bolesnika.

Način primjene

Pitaz 2 g/0,25 g primjenjuje se intravenskom infuzijom (tijekom 30 min).

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3. Kontraindikacije

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

Akutna teška reakcija 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 početka liječenja piperacilinom/tazobaktamom, potrebno je ispitati prethodne reakcije preosjetljivosti na peniciline, druge beta-laktame (npr. cefalosporin, monobaktam ili karbapenem) i druge alergene. Teške i ponekad po život opasne reakcije preosjetljivosti (anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije [uključujući šok]) opisane su u bolesnika liječenih penicilinima, uključujući piperacilin/tazobaktam. Pojava tih reakcija češća je u bolesnika s anamnezom preosjetljivosti na brojne alergene. Ozbiljne reakcije preosjetljivosti zahtijevaju prekid primjene antibiotika i mogu zahtijevati primjenu epinefrina i provođenje ostalih mjera hitne medicinske skrbi.

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

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 imunološkog 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). U bolesnika kod kojeg se razvijaju rani znakovi patološke aktivacije imunološkog sustava treba odmah procijeniti. Ako se dijagnosticira HLH, treba prekinuti terapiju piperacilinom/tazobaktamom.

Kod teških, dugotrajnih proljeva, treba uzeti u obzir mogućnost pseudomembranoznog kolitisa uzrokovanog antibioticima, koji može biti opasan po život. Početak simptoma pseudomembranoznog kolitisa može se javiti za vrijeme ili nakon liječenja antibioticima. U takvim slučajevima, odmah treba prekinuti primjenu piperacilina/tazobaktama.

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

U nekih bolesnika liječenih beta-laktamskim antibioticima javilo se krvarenje. U nekim su slučajevima te reakcije bile povezane s poremećajima koagulacijskih testova, poput vremena zgrušavanja, agregacije trombocita i protrombinskog vremena, te se javljaju češće u bolesnika sa zatajenjem bubrega. Javi li se krvarenje, primjena antibiotika se mora prekinuti i započeti primjereno liječenje.

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

Kao i kod ostalih penicilina, 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; stoga se preporučuje provoditi redovitu kontrolu elektrolita u takvih bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

Zbog moguće nefrotoksičnosti (vidjeti dio 4.8), piperacilin/tazobaktam treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili u 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 sa sporijom brzinom reverzibilnog poboljšanja GFR-a u usporedbi s drugim antibioticima. Ta sekundarna analiza je zaključila kako je piperacilin/tazobaktam bio uzrok zakašnjelog oporavka bubrežne funkcije u tih bolesnika.

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

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.

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 antikoagulanasa i drugih tvari koje mogu utjecati na koagulaciju krvi, uključujući i funkciju trombocita, treba češće vršiti odgovarajuće koagulacijske testove i redovito nadzirati stanje bolesnika.

Metotreksat

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

Probenecid

Kao i s drugim penicilinima, pri istovremenoj primjeni probenecida i piperacilina/tazobaktama produžava se poluvrijeme eliminacije i smanjuje bubrežni klirens piperacilina i tazobaktama; međutim 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 izazvana 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

U ispitivanjima je zabilježena povećana incidencija razvoja 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 između piperacilina/tazobaktama i vankomicina.

Utjecaj na laboratorijske nalaze

Kao i kod drugih penicilina, ne-enzimatske metode određivanja glukoze u urinu mogu dovesti do lažno pozitivnih rezultata. Stoga je za vrijeme terapije piperacilinom/tazobaktamom glukozu u urinu potrebno određivati enzimatski.

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

Direktan Coombsov test može biti pozitivan.

Zabilježeni su lažno pozitivni rezultati kod primjene Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA testova u 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.

Pozitivne rezultate testova u 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 u trudnica ograničeni.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, ali nema dokaza o teratogenosti pri primjeni doza koje su toksične za majku (vidjeti dio 5.3.).

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

Dojenje

Piperacilin se izlučuje u niskim koncentracijama u majčino mlijeko; nisu provedena ispitivanja o koncentracijama tazobaktama u majčinom mlijeku. Stoga je dojenje dopušteno liječiti samo ako je očekivana korist veća od mogućeg rizika za majku i dijete.

Plodnost

Ispitivanja plodnosti u štakora nisu pokazala učinke 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 najozbiljnijih nuspojava, pseudomembranozni kolitis i toksična epidermalna nekroliza, javljaju se u 1 do 10 na 10 000 bolesnika. Učestalost pancitopenije, anafilaktičkog šoka i Stevens-Johnsonova sindroma nije moguće procijeniti na temelju trenutno dostupnih podataka.

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

<i>Organski sustav</i>	<i>Vrlo često (≥ 1/10)</i>	<i>Često (≥ 1/100 i < 1/10)</i>	<i>Manje često (≥ 1/1,000 i < 1/100)</i>	<i>Rijetko (≥ 1/10,000 i < 1/1,000)</i>	<i>Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)</i>
<i>Infekcije i infestacije</i>		infekcija kandidom*		pseudomembranski kolitis	
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>		trombocitopenija, anaemija*	leukopenija	agranulocitoza	pancitopenija*, neutropenija, haemolitička anemija*, trombocitoza*, eozinofilija*
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>					anafilaktoidni šok*, anafilaktički šok*, anafilaktoidna reakcija*, anafilaktička reakcija*, preosjetljivost*
<i>Poremećaji</i>			hipokalemija		

Organski sustav	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1,000$ i $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10,000$ i $< 1/1,000$)	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
metabolizma i prehrane					
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 žuč					hepatitis*, žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, svrbež	erythema multiforme*, urtikarija, makulopapulozno osip*	toksična epidermalna nekroliza*	Stevens-Johnsonov sindrom*, ekfolijativni dermatitis, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)*, akutna generalizirana egzantemska pustuloza (AGEP)*, bulozni dermatitis, purpura
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			artralgija, mialgija		
Poremećaji bubrega i mokraćnog					zatajenje bubrega, tubulointersticijski nefritis*

<i>Organski sustav</i>	<i>Vrlo često (≥ 1/10)</i>	<i>Često (≥ 1/100 i < 1/10)</i>	<i>Manje često (≥ 1/1,000 i < 1/100)</i>	<i>Rijetko (≥ 1/10,000 i < 1/1,000)</i>	<i>Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)</i>
<i>sustava</i>					
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>		pireksija, reakcija na mjestu primjene injekcije	zimica		
<i>Pretrage</i>		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 parcijalno tromboplastinsko vrijeme	snižena razina glukoze u krvi, povišena razina bilirubina u krvi, produljeno protrombinsko vrijeme		produljeno vrijeme krvarenja, povišena razina gama-glutamil-transferaze

* Nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet

Liječenje piperacilinom povezuje se s povećanom učestalošću vrućice i osipa kod 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 piperacilinom/tazobaktamom nakon stavljanja lijeka u promet. Većina opisanih slučajeva, uključujući mučninu, povraćanje i proljev, su također prijavljene 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 u bolesnika sa zatajenjem bubrega).

Liječenje predoziranja

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

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

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

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

Mehanizmi rezistencije

Dva su glavna mehanizma rezistencije na piperacilin/tazobaktam:

- inaktivacija piperacilinske komponente beta-laktamazama koje nisu inhibirane tazobaktamom: beta-laktamaze u molekularnoj klasi B,C i D.
- promjena proteina koji vežu penicilin, što rezultira u smanjenju afiniteta piperacilina prema ciljanoj molekuli u bakteriji.

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

Granične vrijednosti

EUCAST MIK granične vrijednosti za piperacilin/tazobaktam. U svrhu ispitivanja osjetljivosti, koncentracija tazobaktama je fiksirana na 4 mg/l.

Patogeni	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>	$< 0,001/16^1$
<i>Staphylococcus</i> vrste	10^{-2}
<i>Enterococcus</i> vrste	10^{-3}
<i>Streptococcus</i> skupine A, B, C i G	10^{-4}
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10^{-5}
Viridans skupina <i>streptococci</i>	10^{-6}
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25/0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	10^{-7}
<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 za vrstu (na temelju PK/PD podataka)	8/16

¹ EUCAST je za nekoliko agensa uveo granične vrijednosti prema kojima se organizmi divljeg tipa (organizmi koji nemaju fenotipski uočljive mehanizme stečene rezistencije na agense) 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.

² Većina stafilokoka proizvodi penicilazu, 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 da su osjetljivi na sve peniciline. Za stafilokoke za koje je test pokazao da su rezistentni na benzilpenicilin, ali osjetljivi na cefoksitin, osjetljivi su na kombinacije s inhibitorima beta-laktamaze, izoksazolil peniciline (oksacilin, kloksacilin, dikloksacilin i flukloksacilin) i nafcilin. Za agense koji se primjenjuju oralno, potrebno je paziti da se postigne dovoljna izloženost na mjestu infekcije. Stafilokoki za koje je test pokazao da su rezistentni na cefoksitin otporni su na sve peniciline. *S. saprophyticus* osjetljiv na ampicilin je negativan na mecA gen i osjetljiv na ampicilin, amoksicilin i piperacilin (sa ili bez inhibitora beta-laktamaze).

³ Osjetljivost na ampicilin, amoksicilin i piperacilin (sa 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, 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.

⁵ Kako bi se isključili mehanizmi rezistencije na beta-laktamske antibiotike, koristi se test probirnom pločom s 1 µg oksacilina ili se određuje minimalna inhibitorna koncentracija (MIK) benzilpenicilina. Kada je probir negativan (zona inhibicije oksacilina ≥ 20 mm, ili MIK benzilpenicilina $\leq 0,06$ mg/l), za sve beta-laktamske agense za koje su dostupne granične vrijednosti, uključujući i one s „Napomenom“, može se navesti da su osjetljivi bez daljnjeg testiranja, osim cefaklora, za koji, kada se navodi, treba navesti „Osjetljiv, povećana izloženost“ (I). *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).

⁶ Za izolate osjetljive na benzilpenicilin, osjetljivost se može utvrditi na temelju osjetljivosti na benzilpenicilin ili ampicilin. Za izolate rezistentne na benzilpenicilin, osjetljivost se može utvrditi na temelju osjetljivosti na ampicilin.

Patogeni	Granične vrijednosti koje se odnose na sojeve ($S \leq R >$) mg/l piperacilina
⁷ Osjetljivost se može utvrditi na temelju osjetljivosti na amoksisicilin-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.

<i>Grupiranje relevantnih sojeva prema osjetljivosti na piperacilin/tazobaktam</i>
UOBIČAJENO OSJETLJIVE VRSTE
<u>Gram pozitivni aerobi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (samo izolati osjetljivi na ampicilin ili penicilin) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (samo izolati osjetljivi na meticilin) <i>Staphylococcus</i> vrste, koagulaze negativni (samo izolati osjetljivi na meticilin) <i>Streptococcus agalactiae</i> (skupina B <i>streptococci</i>)† <i>Streptococcus pyogenes</i> (skupina A <i>streptococci</i>)†
<u>Gram negativni aerobi</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Gram pozitivni anaerobi</u> <i>Clostridium</i> vrste <i>Eubacterium</i> vrste anaerobni gram-pozitivni cocci††
<u>Gram negativni anaerobi</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>Gram pozitivni aerobi</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> † <i>Streptococcus viridans</i> skupina†
<u>Gram negativni aerobi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> vrste <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia</i> ssp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> species
INHERENTNO REZISTENTNI ORGANIZMI

<u>Gram pozitivni aerobi</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Gram negativni aerobi</u> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella</i> vrste <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Ostali mikroorganizmi</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
† Streptokoki nisu bakterije koje proizvode beta-laktamazu; kod ovih organizama, rezistencija je rezultat promjena na proteinima koji vežu penicilin (engl. <i>PBPs</i> - <i>penicillin-binding proteins</i>), stoga su osjetljivi izolati isključivo osjetljivi na piperacilin. Kod <i>S. pyogenes</i> nije zabilježena rezistencija na penicilin. †† Uključujući sojeve <i>Anaerococcus</i> , <i>Fingoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> i <i>Peptostreptococcus</i> spp.

Ispitivanje Merino (infekcije krvotoka uzrokovane bakterijama koje produciraju ESBL)

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

Ukupno 23 od 187 bolesnika (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 bolesnika (10,6%) postiglo primarni ishod u skupini na piperacilinu/tazobaktamu u usporedbi sa 7 od 186 (3,8%) u skupini koja je primala meropenem (razlika u riziku, 6,8 % [jednostrani 97,5% CI, - ∞ do 12,8%]; $P = 0,76$ za neinferiornost).

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

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

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

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

Distribucija

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

Piperacilin/tazobaktam dobro prodiru u tkiva i tjelesne tekućine uključujući sluznicu crijeva, žučnog mjehura, pluća, žuči i kosti. Koncentracija u tkivu je uglavnom 50 do 100% one u plazmi. Raspodjela

u cerebrospinalnoj tekućini je niska u subjekata s neupaljenim meningima, kao i s drugim penicilinima.

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

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

Poluvrijeme eliminacije piperacilina i tazobaktama u plazmi nakon primjene 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 značajnih promjena u farmakokinetici piperacilina kod zajedničke primjene s tazobaktamom. Smatra se da piperacilin neznatno smanjuje brzinu izlučivanja tazobaktama iz organizma.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

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

Posebne populacije

Poluvrijeme eliminacije piperacilina i tazobaktama produljuje 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/tazobaktama, uz dodatnih 5 % tazobaktama u obliku metabolita tazobaktama. Peritonejskom dijalizom uklanja se oko 6% doze piperacilina i oko 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% 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 neovisan je o dobi.

Stariji bolesnici

Poluvrijeme eliminacije piperacilina i tazobaktama bilo je 32% i 55% duže, uspoređujući starije s mlađim bolesnicima. Ove razlike se mogu pripisati promjenama u klirensu kreatinina povezanim sa životnom dobi.

Rasa

Nisu primijećene razlike u farmakokinetici piperacilina ili tazobaktama između Azijata (n=9) i bijelaca (n=9), u zdravih dobrovoljaca 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. Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti piperacilina/tazobaktama.

U ispitivanju plodnosti i opće reprodukcije pri primjeni tazobaktama ili kombinacije piperacilina/tazobaktama primjenom u trbušnu šupljinu štakora 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 plodnosti F1 generacije i embrionalnog razvoja F2 generacije.

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Nema.

6.2. Inkompatibilnosti

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

Kod kombinirane primjene piperacilina/tazobaktama s drugim antibioticima (npr. aminoglikozidima), oba lijeka se moraju primjenjivati odvojeno. Miješanje beta-laktamskih antibiotika s aminoglikozidima *in vitro* može uzrokovati značajnu neaktivnost aminoglikozida.

Piperacilin/tazobaktam se ne smije miješati s drugim lijekovima u štrcaljki ili boci za infuziju, budući da nisu provedena ispitivanja kompatibilnosti.

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

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

6.3. Rok valjanosti

Neotvorena bočica: 3 godine

Rekonstituirana/razrijeđena otopina: Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni potvrđena je za 24 sata na temperaturi 2-8°C.

S mikrobiološkog gledišta, lijek treba upotrijebiti odmah.

Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika i normalno ne bi trebali biti duži od 24 sata na temperaturi 2-8°C.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Neotvorene bočice:

Ovaj lijek na zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

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

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Lijek je dostupan u bezbojnim staklenim bočicama (staklo tip I) volumena 30 ml, zatvorenim s 20 mm bromobutilnim gumenim čepom i aluminijskom kapicom ili sivom flip off kapicom prikladnom za parenteralni pripravak.

Veličine pakiranja: 1 ili 10 bočica u kartonskoj kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Rekonstituciju i razrjeđivanje treba provoditi u aseptičkim uvjetima. Otopina se prije primjene treba vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje. Može se upotrijebiti samo bistra otopina bez vidljivih čestica.

Intravenska primjena

Jednu je bočicu potrebno rekonstituirati s volumenom otapala navedenim u tablici u nastavku, koristeći jedno od kompatibilnih otapala za rekonstituciju. Miješajte dok se lijek ne otopi.. Uz neprekidno miješanje, do rekonstitucije obično dolazi u roku od 5-10 minuta (pojednosti o rukovanju vidjeti u nastavku).

<i>Sadržaj bočice</i>	<i>Volumen otapala* koji treba dodati jednoj bočici</i>
2 g/0,25 g (2 g piperacilina i 0,25 g tazobaktama)	10 ml

*Kompatibilna otapala za rekonstituciju:

- 0,9 %-tna (9 mg/ml) otopina natrijevog klorida za injekcije
- sterilna voda za injekcije (maksimalni preporučeni volumen sterilne vode za injekcije po dozi je 50 ml)
- glukoza 5 %

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

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

- 0,9 % -tna (9 mg/ml) otopina natrijevog klorida za injekcije
- glukoza 5 %
- Ringerov laktat injekcija
- Hartmannova otopina
- Ringerov acetat
- Ringerov acetat/malat

Istodobna primjena s aminoglikozidima

Zbog *in vitro* inaktivacije aminoglikozida beta-laktamskim antibioticima, preporučuje se odvojena primjena piperacilina/tazobaktama i aminoglikozida. Piperacilin/tazobaktam i aminoglikozide treba rekonstituirati i razrijediti odvojeno kada je indicirana istodobna terapija aminoglikozidima.

Vidjeti dio 6.2. „Inkompatibilnosti“.

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

Samo za jednokratnu primjenu. Svu neiskorištenu otopinu je potrebno baciti.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Medochemie Ltd
1-10 Constantinoupoleos street
3011 Limassol
Cipar

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

HR-H-645065115

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

14. ožujak 2024./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

08/2024