

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Tazoprox 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.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Tazoprox 4 g/0,5 g prašak za otopinu za infuziju sadrži 216 mg natrija, tj. 9,38 mmol natrija u jednoj bočici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za infuziju.

Bijeli do gotovo bijeli prašak bez mirisa.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Tazoprox je namijenjen liječenju sljedećih infekcija u odraslih i djece starije od 2 godine (vidjeti dijelove 4.2. i 5.1.)

Odrasli i adolescenti

- Teške pneumonije, uključujući bolničke i pneumonije u ventiliranih bolesnika (VAP)
- Komplikirane infekcije mokraćnog sustava (uključujući pijelonefritis)
- Komplikirane infekcije trbušne šupljine
- Komplikirane infekcije kože i mekih tkiva (uključujući infekcije dijabetičkog stopala)

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

Tazoprox se može primijeniti u liječenju bolesnika s neutropeničnom vrućicom, ako se sumnja na bakterijsku infekciju.

Djeca u dobi od 2 do 12 godina

- Komplikirane infekcije trbušne šupljine

Tazoprox se može koristiti u liječenju djece s neutropeničnom vrućicom, ako se sumnja na bakterijsku infekciju.

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnoj uporabi antibiotika.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doza i učestalost primjene lijeka Tazoprox ovise o ozbiljnosti i mjestu infekcije i očekivanim patogenima.

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 režim doziranja se može primijeniti i bolesnicima s ostalim, osobito teškim infekcijama.

U sljedećoj tablici je navedena učestalost primjene lijeka i preporučena doza za odrasle i adolescente, prema indikaciji ili stanju:

Učestalost primjene	Tazoprox 4 g/0,5 g
Svakih 6 sati	Teška pneumonija
	Odrasli bolesnici s neutropeničnom vrućicom, ako se sumnja na bakterijsku infekciju
Svakih 8 sati	Komplicirane infekcije mokraćnog sustava (uključujući pijelonefritis)
	Komplicirane infekcije trbušne šupljine
	Infekcije kože i mekih tkiva (uključujući infekcije dijabetičkog stopala)

Primjena u bolesnika s oštećenjem bubrega

Intravensku dozu potrebno je prilagoditi obzirom na stupanj oštećenja bubrega, kako slijedi (svakog bolesnika mora se pažljivo nadzirati obzirom na znakove toksičnosti te sukladno tomu prilagoditi dozu i intervale primjene):

Klirens kreatinina (ml/min)	Tazoprox (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

Za bolesnike na hemodijalizi, potrebno je dodatno primijeniti jednu dozu piperacililina/tazobaktama 2 g + 0,25 g, nakon svakog perioda hemodijalize, obzirom da se hemodijalizom uklanja 30%-50% piperacilina u 4 sata.

Primjena u bolesnika s oštećenjem jetre

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2.).

Starije osobe

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:

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

*Ne smije se prekoračiti 4 g + 0,5 g po dozi tijekom 30 minuta.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Intravensku dozu potrebno je prilagoditi obzirom na stupanj oštećenja bubrega, kako slijedi (svakog bolesnika mora se pažljivo nadzirati obzirom na znakove toksičnosti te sukladno tomu prilagoditi dozu i intervale primjene):

Klirens kreatinina (ml/min)	Tazoprox (preporučena doza)
> 50	Nije potrebna prilagodba doze
≤ 50	70 mg piperacilina / 8,75 mg tazobaktama po kg tjelesne težine / svakih 8 sati

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

Primjena u djece mlađe od 2 godine

Nije utvrđena sigurnost i djelotvornost lijeka Tazoprox u djece u dobi od 0-2 godine. 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 ovisi o ozbiljnosti infekcije, patogenu ili patogenima i kliničkom i bakteriološkom napretku bolesnika.

Način primjene

Tazoprox 4 g/0,5 g se primjenjuje intravenskom infuzijom (tijekom 30 min). Za uputu o rekonstituciji lijeka prime primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3. Kontraindikacije

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

Akutne, ozbiljne 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 ozbiljnost infekcije i pojava rezistencije na druge prikladne antibiotike.

Prije započinjanja liječenja lijekom Tazoprox, potrebno je pažljivo preispitati prethodne reakcije preosjetljivosti na peniciline, druge beta-laktame (npr. cefalosporin, monobaktam ili karbapenem) i druge alergene. Ozbiljne i ponekad fatalne reakcije preosjetljivosti (anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije [uključujući i šok]) zabilježene su u bolesnika koji su primali peniciline, uključujući i piperacilin/tazobaktam. Ove reakcije češće se javljaju u osoba s osjetljivošću na brojne alergene u anamnezi. Ozbiljne reakcije preosjetljivosti zahtijevaju prekid primjene antibiotika i moguću primjenu adrenalina i drugih hitnih mjera.

Tazoprox može izazvati ozbiljne kožne nuspojave, poput Stevens-Johnsonovog sindroma, toksične epidermalne nekrolize, reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima, te akutnu generaliziranu egzantematsku pustulozu (vidjeti dio 4.8.). Ako se razvije kožni osip, bolesnika je

potrebno pomno nadzirati te prekinuti liječenje lijekom Tazoprox ako lezije napreduju.

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 potrebno je prekinuti primjenu lijeka.

Liječenje lijekom Tazoprox može rezultirati pojavom rezistentnih organizama, koji mogu uzrokovati superinfekcije.

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

Mogu se javiti leukopenija i neutropenija, osobito kod produljenog liječenja, stoga je potrebno periodički provoditi procjenu funkcije hematopoeze.

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

Ovaj lijek sadrži 216 mg, tj. 9,38 mmol natrija u jednoj bočici, što je ekvivalentno 10,8% od najvećeg dnevnog unosa od 2 g natrija u odraslih, prema preporuci WHO. Ova informacija se mora uzeti u obzir kod bolesnika koji su na dijeti s ograničenim unosom soli.

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

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 razviju rani znakovi patološke aktivacije imunskog sustava treba odmah procijeniti. Ako se dijagnosticira HLH, treba prekinuti terapiju piperacilinom/tazobaktamom.

Oštećenje bubrega

Zbog potencijalne nefrotoksičnosti (vidjeti dio 4.8.), piperacilin/tazobaktam je potrebno pažljivo primjenjivati kod bolesnika s oštećenjem bubrega ili kod bolesnika na hemodijalizi. Intravenske doze i intervale primjene treba prilagoditi stupnju oštećenja bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.2.).

U sekundarnoj analizi, korištenjem podataka iz velikog multicentričnog, randomiziranog i kontroliranog ispitivanja, kada je brzina glomerularne filtracije (GFR) ispitana nakon primjene često korištenih antibiotika kod kritičnih bolesnika, upotreba piperacilina/tazobaktama povezana je s nižom stopom reverzibilnog poboljšanja GFR-a, u usporedbi s ostalim antibioticima. Ova sekundarna analiza dovela je do zaključka da je piperacilin/tazobaktam uzrok odgođenog oporavka bubrega kod ovih bolesnika.

Kombinirana primjena piperacilina/tazobaktama i vankomicina može biti povezana s povećanom učestalošću akutne ozljede bubrega (vidjeti dio 4.5.).

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ne-depolarizirajući mišićni relaksansi

Pri istovremenoj primjeni s vekuronijem, piperacilin je utjecao na produljenje neuromuskularne blokade

vekuronija. Zbog sličnog mehanizma djelovanja, u prisustvu piperacilina, može se očekivati produljenje neuromuskularne blokade bilo kojeg ne-depolarizirajućeg mišićnog releksansa.

Oralni antikoagulansi

Tijekom istovremene 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 stoga treba pratiti razinu metotreksata u serumu, kako bi se izbjegla toksičnost.

Probenecid

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

Aminoglikozidi

Piperacil, i pojedinačno, i u kombinaciji s tazobaktamom, ne mijenja značajno farmakokinetiku tobramicina u osoba s normalnom funkcijom bubrega ili sa blagim do umjerenim oštećenjem bubrega. Farmakokinetika piperacilina, tazobaktama i M1 metabolita nije se značajno promijenila nakon primjene tobramicina.

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

Za podatke koji se odnose na primjenu piperacilina/tazobaktama s aminoglikozidima, vidjeti dijelove 6.2. i 6.6.

Vankomicin

Ispitivanja su pokazala povećanu učestalost akutne ozljede bubrega u bolesnika koji su istodobno primali piperacilin / tazobaktam i vankomicin u usporedbi sa samim vankomicinom (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 Tazoprox 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 Tazoprox, može doći do lažno pozitivnih rezultata. Opisane su križne reakcije kod primjene polisaharida i polifuranoza koji ne potječe od *aspergilusa* i Bio-Rad Laboratoires *Platelia Aspergillus* EIA testa. Stoga je pozitivne nalaze kod bolesnika koji primaju Tazoprox potrebno još jednom provjeriti pomoću drugih dijagnostičkih metoda.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

O korištenju lijeka Tazoprox u trudnica nema podataka ili su ograničeni.

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 placenta pa ih se smije koristiti tijekom trudnoće samo ukoliko je očekivana korist veća od mogućeg rizika za trudnicu i fetus.

Dojenje

Piperacilin se u malim količinama izlučuje u majčinom mlijeku; a studije o koncentraciji tazobaktama u majčinom mlijeku nisu provedene. Stoga je dojilje dopušteno liječiti lijekom Tazoprox 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 na strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost vožnje i rada na strojevima.

4.8. Nuspojave

Najčešće zabilježena nuspojava (koja se pojavila u 1 od 10 bolesnika) je proljev.

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

U sljedećoj tablici, nuspojave su navedene prema organskom sustavu i MEDDRA-inom 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 (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije		Kandidijaza		Pseudo-membranozni kolitis	
Poremećaji krvi i limfnog sustava		Trombocitopenija, anemija	Leukopenija	Agranulocitoza	Pancitopenija*, neutopenija*, hemolitička anemija*, trombocitoza*, eozinofilija*
Poremećaji imunološkog sustava					Anafilaktoidni šok*, anafilaktički šok*, anafilaktoidna reakcija*, anafilaktička reakcija*

					preosjetljivost*
Poremećaji metabolizma i prehrane			Hipokalijemija		
Psihijatrijski poremećaji		Nesanica			
Poremećaji živčanog sustava		Glavobolja			
Poremećaji krvožilnog sustava			Hipotenzija, flebitis, tromboflebitis, valovi vrućine		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				Epistaksa	Eozinofilna pneumonija
Poremećaji probavnog sustava	Proljev	Bol u abdomenu, povraćanje, konstipacija, mučnina, dispepsija		Stomatitis	
Poremećaji jetre i žuči					Hepatitis*, žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip, svrbež	Erythema multiforme*, urtikarija, makulopapularni osip	Toksična epidermalna nekroliza,	Stevens-Johnson-ov Sindrom, eksfolijativni dermatitis, reakcije lijeka s eozinofilijom i sistmskim simptomima (DRESS)*, akutna generalizirana egzantemska putuloza (AGEP)*, bolozni dermatitis, purpura
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			Artralgija, mialgija		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava					Zatajenje bubrega, tubulo-intersticijski nefritis

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Pireksija, reakcija na mjestu 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 glutamil transferaze

* Nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet

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

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

Postmarketinški su zabilježeni slučajevi predoziranja s piperacilinom/tazobaktamom. Većina tih događaja uključivala je mučninu, povraćanje i proljev, a zabilježena je i pri uobičajenoj preporučenoj dozi. U bolesnika se može javiti pojačana neuromuskularna podražljivost ili napadaji, ukoliko su intravenski davane doze veće od preporučenih (prvenstveno u bolesnika s istovremenim zatajivanjem bubrega).

Liječenje

U slučaju predoziranja treba prekinuti primjenu piperacilina/tazobaktama. Nije poznat specifičan antidot. Liječenje treba biti suportivno i simptomatsko obzirom na kliničku sliku bolesnika.

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: kombinacije penicilina; uključujući inhibitore beta-laktamaze; piperacilin i inhibitori enzima

ATK oznaka: J01C R05

Mehanizam djelovanja

Piperacilin je polusintetski antibiotik širokog spektra s baktericidnim djelovanjem koje se zasniva na inhibiciji sinteze i septuma i stanične stijenke.

Tazobaktam, beta-laktamskom strukturom povezan s penicilinima, je inhibitor brojnih beta-laktamaza, koje su česti uzrok rezistencije na peniciline i cefalosporine, ali ne inhibira AmpC enzime ili metalo betalaktamaze. Tazobaktam proširuje antibiotski spektar piperacilina na mnoge bakterije koje su stvarajući beta-laktamaze stekle rezistenciju na sam piperacilin.

Farmakokinetičko- farmakodinamički odnos

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

Mehanizam rezistencije

Dva su osnovna mehanizma rezistencije na piperacilin/tazobaktam:

- Inaktivacija piperacilinske komponente beta-laktamazama koje nisu inhibirane tazobaktamom: beta-laktamaze u molekulskom 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, što uzrokuje smanjenje sklonosti piperacilina na molekulski cilj u bakterijama.

Nadalje, promjena propusnosti membrane bakterija, kao i ekspresija efluks-pumpe, može uzrokovati ili doprinijeti rezistenciji na piperacilin/tazobaktam, osobito Gram-negativnih bakterija.

Granične vrijednosti

EUCAST MIK granične vrijednosti za piperacilin / tazobaktam (2009-12-02, v 1). U svrhu ispitivanja osjetljivosti, koncentracija tazobaktama je fiksirana na 4 mg/l

Patogen	Granične vrijednosti povezane sa sojem ($S \leq R >$)
Enterobacteriaceae	8/16
Pseudomonas	16/16
Gram-negativni i Gram-pozitivni anaerobi	8/16
Granične vrijednosti nevezane uz soj	4/16

Osjetljivost streptokoka zaključena je na osnovu osjetljivosti penicilina.

Osjetljivost stafilokoka zaključena je na osnovu osjetljivosti oksaciklina.

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 značajnih sojeva prema osjetljivosti na piperacilin / tazobaktam
UOBIČAJENO OSJETLJIVI SOJEVI
<u>Gram-pozitivni aerobi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , osjetljivi na meticilin [£] <i>Staphylococcus</i> sojevi, kolagulaza negativni, osjetljivi na meticilin <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Grupa B streptokoka</i>
<u>Gram-negativni aerobi</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenza</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Gram-pozitivni anaerobi</u> <i>Clostridium</i> sojevi <i>Eubacterium</i> sojevi <i>Peptostreptococcus</i> sojevi
<u>Gram-negativni anaerobi</u> <i>Bacteroides fragilis</i> grupa <i>Fusobacterium</i> sojevi <i>Porphyromonas</i> sojevi <i>Prevotella</i> sojevi
SOJEVI KOD KOJIH STEČENA REZISTENCIJA MOŽE PREDSTAVLJATI PROBLEM
<u>Gram-pozitivni aerobi</u> <i>Enterococcus faecium</i> ^{,\$+} <i>Streptococcus pneumonia</i> <i>Streptococcus viridans</i> grupa
<u>Gram-negativni aerobi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ^{\$} <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sojevi <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumonia</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia ssp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> sojevi
INHERENTNO REZISTENTNI ORGANIZMI
<u>Gram-pozitivni aerobi</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Gram-negativni aerobi</u> <i>Legionella</i> sojevi <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^{+, \$}
<u>Drugi mikroorganizmi</u> <i>Chlamydia pneumonia</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i>

^sSojevi koji pokazuju prirodnu srednju osjetljivost.

^tSojevi kod kojih je opažena visoka stopa rezistencije (više od 50%) u jednoj ili više područja/država/regija unutar EU.

^eSvi meticilin-resistentni stafilokoki rezistentni su na piperacilin / tazobaktam.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

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

Distribucija

Obje djelatne tvari, piperacilin i tazobaktam, vežu se s oko 30% na proteine plazme. Na vezanje piperacilina ili tazobaktama na proteine ne ovisi o prisutnosti druge komponente. Vezivanje metabolita tazobaktama je zanemarivo.

I piperacilin i tazobaktam se opsežno raspodjeljuju u tkiva i tjelesne tekućine, uključujući sluznicu crijeva, žučni mjehur, pluća, žuč i kosti. Srednje koncentracije u tkivima iznose između 50-100% onih u plazmi. Raspodjela u cerebrospinalnoj tekućini kod bolesnika s upalno nepromijenjenim moždanim ovojnicama je zanemariva, kao i kod drugih penicilina.

Biotransformacija

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

Eliminacija

I piperacilin i tazobaktam izlučuju se glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom putem bubrega.

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

Poluvrijeme eliminacije piperacilina i tazobaktama u plazmi nakon primjene pojedinačnih ili ponovljenih doza kod zdravih osoba iznosilo je između 0,7 i 1,2 sati, 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 produžuje se kod bolesnika s cirozom jetre za oko 25%, odnosno 18% u odnosu na zdrave osobe.

Poluvrijeme eliminacije piperacilina i tazobaktama raste s padajućim vrijednostima klirensa kreatinina. Kod klirensa kreatinina manjeg od 20 ml/min udvostručuje se poluvrijeme eliminacije piperacilina, dok je poluvrijeme eliminacije tazobaktama 4 puta duže u usporedbi s osobama s normalnom funkcijom bubrega.

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

Pedijatrijska populacija

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

Stariji bolesnici

Srednje poluvrijeme eliminacije u starijih bolesnika bilo je za piperacilin 32% dulje, a za tazobaktam 55% dulje, u odnosu na mlađe osobe. Ove razlike se mogu pripisati promjenama u klirensu kreatinina povezanim sa životnom dobi.

Etnička pripadnost

Nije opažena 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 iz konvencionalnih ispitivanja toksičnosti višekratnih doza i genotoksičnosti ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude. Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti s piperacilinom/tazobaktamom.

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 ili štakora pokazala su blago smanjenje fetalne mase 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 masa okota, povećan broj mrtvorodenih, povećana smrtnost okota), uz istovremenu toksičnost po majku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Nije primjenjivo.

6.2. Inkompatibilnosti

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

Kod istodobne primjene lijeka Tazoprox s drugim antibioticima (npr. aminoglikozidima), oba lijeka moraju se primjenjivati odvojeno. Miješanje beta-laktamskih antibiotika s aminoglikozidima *in vitro* može rezultirati značajnom inaktivacijom aminoglikozida.

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

Tazoprox se ne smije zbog kemijske nestabilnosti miješati s otopinama koje sadrže samo natrijev hidrogenkarbonat.

Tazoprox se ne smije dodavati krvnim pripravcima ili proteinskim hidrolizatima.

6.3. Rok valjanosti

Neotvorena bočica: 3 godine

Pripremljena otopina u bočici:

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost otopine pripremljene s jednim od kompatibilnih otapala (vidjeti dio 6.6.) je 24 sata pri temperaturi od 25°C te 48 sati pri čuvanju u hladnjaku na temperaturi 2°C-8°C.

Razrijeđena otopina za infuziju:

Nakon rekonstitucije, dokazana kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine za infuziju pripremljene s jednim od kompatibilnih otapala za daljnje razrijeđivanje rekonstituirane otopine na potreban volumen (vidjeti dio 6.6.) je 24 sata pri temperaturi od 25°C te 48 sati pri čuvanju u hladnjaku na temperaturi 2-8°C. S mikrobiološkog stajališta, pripremljenu i razrijeđenu otopinu treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja odgovornost su korisnika te u normalnim uvjetima ne bi trebali biti duži od 24 sata pri temperaturi 2-8°C, osim ako se priprema i otapanje ne vrše u validiranim, aseptičkim uvjetima.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Neotvorena bočica: Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Za uvjete čuvanja pripremljenog i otopljenog lijeka vidjeti dio 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

4 g + 0,5 g praška za otopinu za infuziju u bočici (bezbojno staklo tipa I ili II). Kutija od 10 bočica.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Rekonstituciju i razrijeđivanje treba raditi u aseptičnim uvjetima. Otopina se prije primjene treba vizualno pregledati obzirom na strane čestice i obojenje. Može se koristiti samo bistra otopina bez stranih čestica.

Intravenska primjena:

Sadržaj jedne bočice treba otopiti u 20 ml jedne od niže navedenih otopina za pripremu. Bočica se mora pažljivo promućkati, sve dok se suha tvar u cijelosti ne otopi, za što je potrebno 5 do 10 minuta.

*Kompatibilne otopine za pripremu:

- 0,9%-tna (9 mg/ml) otopina natrijevog klorida za injekcije
- 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 šprice izvući iz bočice. Kada se priprema prema uputama, izvučeni sadržaj u šprici sadržavat će deklariranu količinu piperacilina i tazobaktama.

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

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

Istovremena primjena lijeka Tazoprox s aminoglikozidima

Zbog *in vitro* inaktivacije aminoglikozida beta-laktamskim antibioticima, preporučuje se zasebna primjena Tazoproxa i aminoglikozida. Kad je indicirana istovremena terapija s aminoglikozidima, Tazoprox i aminoglikozidi moraju se pripremiti i razrijediti zasebno.

Za inkomaptibilnosti, vidjeti dio 6.2.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Samo za jednokratnu upotrebu. Neiskorištenu otopinu treba baciti.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PANPHARMA
Z.I. du Clairay
35133 Luitré
Francuska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-025583691

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. ožujka 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 17. veljače 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

17. veljače 2025.