

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Piperacilin/tazobaktam Teva 4 g/0,5 g prašek za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje piperacilin v obliki natrijeve soli, ki ustreza količini 4 g, in tazobaktam v obliki natrijeve soli, ki ustreza količini 0,5 g.

Ena viala vsebuje 216 mg natrija, kar je ekvivalentno 9,4 mmol..

V tem zdravilu ni pomožnih snovi.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za infundiranje
bel ali skoraj bel prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Piperacilin/tazobaktam Teva je indicirano za zdravljenje naslednjih okužb pri odraslih in otrocih, starih več kot 2 leti (glejte poglavji 4.2 in 5.1):

Odrasli in mladostniki

- huda pljučnica, vključno z bolnišnično pridobljeno in ventilacijsko pljučnico,
- zapletene okužbe sečil (vključno s pielonefritisom),
- zapletene okužbe v trebušni votlini,
- zapletene okužbe kože in mehkih tkiv (vključno z okužbo diabetičnega stopala).

Zdravljenje bolnikov z bakteriemijo, ki je povezana ali pa sumimo, da je povezana s katero koli od naštetih okužb.

Zdravilo Piperacilin/tazobaktam Teva se lahko uporablja za zdravljenje nevtropeničnih bolnikov s povišano telesno temperaturo, za katero sumimo, da je posledica bakterijske okužbe.

Otroci, stari od 2 do 12 let

- zapletene okužbe v trebušni votlini.

Zdravilo Piperacilin/tazobaktam Teva se lahko uporablja za zdravljenje nevtropeničnih otrok s povišano telesno temperaturo, za katero sumimo, da je posledica bakterijske okužbe.

Upoštevati je treba uradne smernice o ustrezni uporabi protibakterijskih učinkovin.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek in pogostost odmerjanja zdravila Piperacilin/tazobaktam Teva sta odvisna od resnosti okužbe, telesnega predela, na katerem se je razvila, in pričakovanih patogenov.

*Odrasli in mladostniki*Okužbe

Običajni odmerek je 4 g piperacilina in 0,5 g tazobaktama; pogostost odmerjanja je vsakih 8 ur.

Za zdravljenje bolnišnične pljučnice in bakterijskih okužb pri nevtropeničnih bolnikih se priporoča odmerek 4 g piperacilina in 0,5 g tazobaktama, ki se daje vsakih 6 ur. Ta režim odmerjanja pride v poštev tudi pri zdravljenju bolnikov z drugimi indiciranimi okužbami, če so te posebej resne.

V spodnji razpredelnici je povzetek pogostosti odmerjanja in priporočenega odmerka za odrasle in mladostnike glede na indikacijo oziroma vrsto okužbe.

Pogostost odmerjanja	Piperacilin/tazobaktam Teva 4 g/0,5 g
Vsakih 6 ur	huda pljučnica
	nevtropenični odrasli s povišano telesno temperaturo, za katero sumimo, da je posledica bakterijske okužbe
Vsakih 8 ur	zapletene okužbe sečil (vključno s pielonefritisom)
	zapletene okužbe v trebušni votlini
	okužbe kože in mehkih tkiv (vključno z okužbo diabetičnega stopala)

Okvara ledvic

Intravenski odmerek je treba prilagoditi stopnji dejanske okvare ledvic, kot je prikazano v spodnji razpredelnici. Pri vseh bolnikih je potrebna pozornost na morebitne znake toksičnega delovanja, odmerek zdravila in premore med odmerki pa je treba ustrezno prilagoditi.

Očistek kreatinina (ml/min)	Piperacilin/tazobaktam Teva (priporočeni odmerek)
> 40	prilagoditev odmerka ni potrebna
20–40	največji priporočeni odmerek: 4 g/0,5 g vsakih 8 ur
< 20	največji priporočeni odmerek: 4 g/0,5 g vsakih 12 ur

Bolniki, ki se zdravijo s hemodializo, morajo po vsaki dializi dobiti dodaten odmerek 2 g piperacilina in 0,25 g tazobaktama, saj se s hemodializo v 4 urah odstrani 30–50 % piperacilina.

Okvara jeter

Odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Starejši bolniki

Pri starejših z normalnim delovanjem ledvic ali z vrednostmi kreatininskega očistka, večjimi od 40 ml/min, odmerka ni treba prilagajati.

*Pediatrična populacija (od 2 do 12 let)*Okužbe

V spodnji razpredelnici je povzetek pogostosti odmerjanja in odmerkov, preračunanih na telesno maso, ki se priporočajo za pediatrične bolnike, stare od 2 do 12 let, glede na indikacijo oziroma vrsto okužbe.

Odmerek glede na telesno maso in pogostost zdravljenja	Indikacija/bolezen
80 mg piperacilina/10 mg tazobaktama na kg telesne mase/vsakih 6 ur	nevtropenični otroci s povišano telesno temperaturo, za katero sumimo, da je posledica bakterijske okužbe*

100 mg piperacilina/12,5 mg tazobaktama na kg telesne mase/vsakih 8 ur	zapletene okužbe v trebušni votlini*
--	--------------------------------------

* Največja količina 4 g/0,5 g na odmerek, apliciran v 30 minutah, se ne sme preseči.

Okvara ledvic

Intravenski odmerek je treba prilagoditi stopnji dejanske okvare ledvic, kot je prikazano v spodnji razpredelnici. Pri vseh bolnikih je potrebna pozornost na morebitne znake toksičnega delovanja, odmerek zdravila in premore med odmerki pa je treba ustrezno prilagoditi.

Očistek kreatinina (ml/min)	Piperacilin/tazobaktam Teva (priporočeni odmerek)
> 50	prilagoditev odmerka ni potrebna
≤ 50	70 mg piperacilina/8,75 mg tazobaktama na kg vsakih 8 ur

Otroci, ki se zdravijo s hemodializo, morajo po vsaki dializi dobiti dodaten odmerek 40 mg piperacilina in 5 mg tazobaktama na kg telesne mase.

Uporaba pri otrocih, mlajših od 2 let

Varnost in učinkovitost zdravila Piperacilin/tazobaktam Teva pri otrocih, starih od 0 do 2 leti, nista bili dokazani.

Na voljo ni nobenih podatkov iz nadzorovanih kliničnih študij.

Trajanje zdravljenja

Za večino indikacij je običajno trajanje zdravljenja v razponu 5–14 dni. Vendar je treba trajanje zdravljenja določiti na podlagi resnosti okužbe, njenih povzročiteljev ter izboljšanja bolnikovega kliničnega in bakteriološkega stanja.

Način uporabe

Zdravilo Piperacilin/tazobaktam Teva 4 g/0,5 g se uporablja v obliki intravenske infuzije, ki traja 30 minut.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali kateri koli drug penicilinski antibiotik.

Anamneza akutne hude alergijske reakcije na katero koli drugo betalaktamsko učinkovino (npr. cefalosporin, monobaktam ali karbapenem).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri izbiranju kombinacije piperacilina in tazobaktama za zdravljenje posameznega bolnika je treba upoštevati, ali je uporaba pilsintetičnega penicilinskega antibiotika s širokim spektrom delovanja ustrezna; to je odvisno od dejavnikov, kot sta resnost okužbe in prevalenca odpornosti proti drugim ustreznim protibakterijskim učinkovinom.

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Piperacilin/tazobaktam Teva je treba natančno preveriti, ali je bolnik v preteklosti imel preobčutljivostne reakcije na peniciline, druge betalaktamske učinkovine (npr. cefalosporin, monobaktam ali karbapenem) ali druge alergene. Pri bolnikih, ki so se zdravili s penicilini, tudi s kombinacijo piperacilina in tazobaktama, so poročali o resnih in občasno smrtnih preobčutljivostnih reakcijah (anafilaktičnih/anafilaktoidnih reakcijah, vključno s šokom). Verjetneje je, da se bodo te reakcije pojavile pri osebah, ki so v preteklosti že bile preobčutljive na več alergenov.

Bolniki, pri katerih se razvijejo resne preobčutljivostne reakcije, ne smejo več dobivati antibiotika, ter bodo morda potrebovali odmerke adrenalina in druge nujne ukrepe.

Zdravilo Piperacilin/tazobaktam Teva lahko povzroči hude kožne reakcije, kot so Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi ter akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (glejte poglavje 4.8). V primeru, da se pri bolnikih razvije kožni izpuščaj, jih je treba skrbno spremljati in zdravljenje z zdravilom Piperacilin/tazobaktam Teva prekiniti, če lezije napredujejo.

Pseudomembranski kolitis, ki ga sproži antibiotik, se lahko kaže kot huda, dolgotrajna driska, ki je lahko smrtno nevarna. Simptomi pseudomembranskega kolitisa lahko nastopijo med zdravljenjem z antibiotikom ali po njem. V takih primerih je treba prekiniti uporabo zdravila Piperacilin/tazobaktam Teva.

Zaradi zdravljenja z zdravilom Piperacilin/tazobaktam Teva se lahko pojavijo odporni mikroorganizmi, ki utegnejo povzročiti superinfekcije.

Pri nekaterih bolnikih, ki so dobivali betalaktamske antibiotike, so se pojavile krvavitve. Te reakcije so bile včasih povezane z nenormalnimi parametri strjevanja krvi, kot so čas strjevanja, agregacija trombocitov in protrombinski čas, verjetnost njihovega pojava pa je večja pri bolnikih z odpovedjo ledvic. Če ima bolnik nepojasnjeno krvavitev, je treba prekiniti uporabo antibiotika in uvesti ustrezno zdravljenje.

Možen je pojav levkopenije in nevtropenije, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem, zato je treba redno ocenjevati delovanje hematopoetskega sistema.

Kakor pri zdravljenju z drugimi penicilini so med uporabo velikih odmerkov možni nevrološki zapleti v obliki konvulzij, zlasti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic.

Pri bolnikih, ki imajo majhne zaloge kalija, ali pri tistih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, ki lahko znižajo ravni kalija, se lahko pojavi hipokaliemija. Zato se pri njih priporoča redno spremljanje koncentracije elektrolitov.

Okvara ledvic

Zaradi potencialne nefrotoksičnosti (glejte poglavje 4.8) je treba piperacilin/tazobaktam uporabljati previdno pri bolnikih z okvaro ledvic ali pri bolnikih na hemodializi. Intravenske odmerke in intervale odmerjanja je treba ustrezno prilagoditi glede na stopnjo okvare ledvične funkcije (glejte poglavje 4.2).

V sekundarni analizi, v kateri so uporabili podatke, pridobljene v velikem multicentričnem, randomiziranem kontroliranem preskušanju, kjer so raziskali stopnjo glomerularne filtracije (GFR) po dajanju pogosto uporabljenih antibiotikov kritično bolnim, so uporabo piperacilina/tazobaktama povezali z nižjo stopnjo reverzibilnega izboljšanja GFR v primerjavi z drugimi antibiotiki. Ta sekundarna analiza je sklenila, da je piperacilin/tazobaktam povzročil zakasnjeno izboljšanje ledvične funkcije pri teh bolnikih.

Kombinirana uporaba piperacilina/tazobaktama in vankomicina je lahko povezana s povečano incidenco akutne poškodbe ledvic (glejte poglavje 4.5).

Natrij

To zdravilo vsebuje 216 mg natrija na vialo, kar je enako 10,8 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Nedepolarizirajoči mišični relaksanti

Ko so ga uporabljali sočasno z vekuronijem, je piperacilin povzročil podaljšanje živčomišične blokade, ki jo je sprožil vekuronij. Ker imata zdravili podoben mehanizem delovanja, je treba

upoštevati, da se v prisotnosti piperacilina lahko podaljša živčnomišična blokada, ki je posledica delovanja katerega koli nedepolarizirajočega mišičnega relaksanta.

Peroralni antikoagulanti

Med sočasno uporabo heparina, peroralnih antikoagulantov in drugih snovi, ki lahko vplivajo na strjevanje krvi, vključno z delovanjem trombocitov, je treba pogosteje ustrezno preverjati parametre strjevanja krvi in pozorno spremljati bolnike.

Metotreksat

Piperacilin lahko zmanjša izločanje metotreksata; zato je treba pri bolnikih spremljati ravni metotreksata v serumu, da bi preprečili njegove toksične učinke.

Probenecid

Kakor velja za druge peniciline, se tudi ob sočasni uporabi probenecida ter kombinacije piperacilina in tazobaktama podaljša razpolovni čas piperacilina in tazobaktama, ledvični očistek obeh pa se zmanjša. Vendar to ne vpliva na koncentracije nobene od učinkovin v plazmi.

Aminoglikozidi

Piperacilin ni pomembno vplival na farmakokinetiko tobramicina pri osebah z normalno delujočimi ledvicami ter pri tistih z blago ali zmerno okvaro ledvic, ne glede na to, ali so ga uporabljali samega ali s tazobaktamom. Uporaba tobramicina tudi ni pomembno spremenila farmakokinetike piperacilina, tazobaktama in presnovka M1.

Ugotovili so, da piperacilin pri bolnikih s hudo okvaro ledvic povzroča inaktivacijo tobramicina in gentamicina.

Informacije o uporabi piperacilina in tazobaktama z aminoglikozidi so v poglavjih 6.2 in 6.6.

Vankomicin

V študijah so zaznali povečano pojavnost akutne poškodbe ledvic pri bolnikih, ki so sočasno prejeli piperacilin/tazobaktam in vankomicin v primerjavi s samim vankomicinom (glejte poglavje 4.4). V nekaterih od teh študij so poročali, da je medsebojno delovanje odvisno od odmerka vankomicina.

Med kombinacijo piperacilin/tazobaktam ter vankomicin niso opazili farmakokinetičnega medsebojnega delovanja.

Učinki na rezultate laboratorijskih preiskav

Pri neencimskih metodah določanja ravni glukoze v urinu so rezultati lahko lažno pozitivni, kakor pri drugih penicilinih. Zato je pri bolnikih, ki se zdravijo s piperacilinom in tazobaktamom, treba uporabljati encimsko metodo merjenja ravni glukoze v urinu.

Rezultati nekaterih kemijskih metod določanja ravni beljakovin v urinu so lahko lažno pozitivni, vendar to ne velja za merjenje prisotnosti beljakovin s testnimi lističi.

Možen je pozitiven rezultat direktnega Coombsovega testa.

Rezultati preizkusov EIA izdelovalca Bio-Rad Laboratories za vrsto *Platelia Aspergillus* so lahko pri bolnikih, ki se zdravijo s piperacilinom in tazobaktamom, lažno pozitivni. Poročali so tudi o navzkrižnih reakcijah z neaspergilnimi polisaharidi in polifuranozami ter preizkusi EIA izdelovalca Bio-Rad Laboratories za vrsto *Platelia Aspergillus*.

Pozitivne rezultate naštetih preizkusov je treba pri bolnikih, ki dobivajo piperacilin in tazobaktam, potrditi z drugimi diagnostičnimi metodami.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi kombinacije piperacilina in tazobaktama pri nosečnicah ni podatkov ali pa jih je malo.

V študijah na živalih so se pri odmerkih, ki so bili škodljivi za matere, pokazali škodljivi učinki na razvoj, vendar ni bilo dokazov o teratogenosti (glejte poglavje 5.3).

Piperacilin in tazobaktam prehajata skozi placento. Piperacilin in tazobaktam se smeta uporabljati v nosečnosti, če je to nedvomno indicirano, tj. samo, kadar pričakovane koristi zdravljenja odtehtajo morebitno tveganje za nosečnico in plod.

Dojenje

Pri ljudeh se majhne koncentracije piperacilina izločajo v materino mleko; koncentracij tazobaktama v materinem mleku pa niso preučili. Ženske, ki dojijo, se smejo zdraviti samo, če pričakovane koristi odtehtajo morebitno tveganje za žensko in otroka.

Plodnost

Študija o plodnosti, opravljena pri podganah, ni pokazala nobenega učinka na plodnost in parjenje po intraperitonealni uporabi tazobaktama ali kombinacije piperacilina in tazobaktama (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Najpogosteje poročani neželeni učinek je driska (pojavi se pri 1 od 10 bolnikov).

Med najbolj resnimi neželenimi učinki sta psevdomembranski kolitis in toksična epidermalna nekroliza, ki se lahko pojavita pri 1 do 10 od 10.000 bolnikov. Pogostnosti pancitopenije, anafilaktičnega šoka in Stevens-Johnsovega sindroma iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti.

V spodnji preglednici so neželeni učinki navedeni po organskem sistemu in s prednostnimi izrazi MedDRA. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ do < 1/10)	Občasni ($\geq 1/1.000$ do < 1/100)	Redki ($\geq 1/10.000$ do < 1/1.000)	Neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)
Infekcijske in parazitske bolezni		okužba s kandido*		psevdomembranski kolitis	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		trombocitopenija, anemija*	levkopenija	agranulocitoza	pancitopenija*, nevtropenija, hemolitična anemija*, trombocitoza*, eozinofilija*

Organski sistem	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ do < 1/10)	Občasni ($\geq 1/1.000$ do < 1/100)	Redki ($\geq 1/10.000$ do < 1/1.000)	Neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)
Bolezni imunskega sistema					anafilaktoidni šok*, anafilaktični šok*, anafilaktoidna reakcija*, anafilaktična reakcija*, preobčutljivost*
Presnovne in prehranske motnje			hipokaliemija		
Psihiatrične motnje		nespečnost			
Bolezni živčevja		glavobol			
Žilne bolezni			hipotenzija, flebitis, tromboflebitis, rdečina		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				epistaksa	eozinofilna pljučnica
Bolezni prebavil	driska	bolečina v trebuhu, navzea, bruhanje, zaprtost, dispepsija		stomatitis	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov					hepatitis*, zlatenica

Organski sistem	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ do < 1/10)	Občasni ($\geq 1/1.000$ do < 1/100)	Redki ($\geq 1/10.000$ do < 1/1.000)	Neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj, srbenje	multiformni eritem*, urtikarija, makulo- papulozni izpuščaj*	toksična epidermalna nekroliza	Stevens- Johnsonov sindrom*, eksfoliativni dermatitis, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)*, akutna generalizirana eksantematoz na pustuloza (AGEP)*, bulozni dermatitis, purpura
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva			artralgija, mialgija		
Bolezni sečil					odpoved ledvic, tubulo- intersticijski nefritis*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		zvišana telesna temperatura, reakcija na mestu injiciranja	mrzlica		

Organski sistem	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)	Neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)
Preiskave		povečane koncentracije alanin amino-transferaze, povečane koncentracije aspartat amino-transferaze, zmanjšane koncentracije celokupnih beljakovin, zmanjšane koncentracije albumina v krvi, pozitiven direktni Coombsov test, povečane koncentracije kreatinina v krvi, povečane koncentracije alkalne fosfataze v krvi, povečane koncentracije sečnine v krvi, podaljšan aktivirani parcialni tromboplastinski čas	zmanjšane koncentracije glukoze v krvi, povečane koncentracije bilirubina v krvi, podaljšan protrombinski čas		podaljšan čas krvavitve, povečane koncentracije gama glutamil transferaze

* Neželeni učinki, ugotovljeni v obdobju trženja zdravila.

Zdravljenje s piperacilinom je povezano s povečano pojavnostjo povišane telesne temperature in izpuščajev pri bolnikih s cistično fibrozo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

O prevelikem odmerjanju piperacilina in tazobaktama so poročali v obdobju po začetku trženja zdravila. Večino teh neželenih učinkov zaradi prevelikega odmerjanja, vključno z navzeo, bruhanjem in drisko, so opisali tudi pri zdravljenju s priporočenimi odmerki. Pri bolnikih se lahko pri intravenski uporabi odmerkov, večjih od priporočenih, pojavijo povečana nevromuskularna vzdražljivost ali konvulzije (zlasti pri tistih z odpovedjo ledvic).

Zdravljenje

Pri prevelikem odmerjanju je treba zdravljenje s piperacilinom in tazobaktamom prekiniti. Specifičen antidot ni znan.

Treba je uvesti podporno in simptomatsko zdravljenje ob upoštevanju bolnikovega kliničnega stanja.

Prevelike koncentracije piperacilina ali tazobaktama v serumu je mogoče zmanjšati s hemodializo (glejte poglavje 4.4).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij; kombinacije penicilinov, vključno z zaviralci laktamaz beta.

Oznaka ATC: J01C R05.

Mehanizem delovanja

Piperacilin, ki je polysintetični penicilin s širokim spektrom delovanja, deluje baktericidno tako, da zavira sintezo septuma in celične stene.

Tazobaktam, betalaktamski antibiotik, ki je po zgradbi podoben penicilinom, je zaviralec številnih betalaktamaz, ki ponavadi povzročajo odpornost proti penicilinom in cefalosporinom, vendar ne zavira encimov AmpC ali metalobetalaktamaz. Tazobaktam razširja antibiotični spekter piperacilina, saj vključuje številne bakterije, ki tvorijo betalaktamazo in ki so pridobile odpornost proti samemu piperacilinu.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Čas nad minimalno zaviralno koncentracijo ($t > MIC$) velja za glavno farmakodinamično determinanto učinkovitosti piperacilina.

Mehanizem odpornosti

Dva glavna mehanizma odpornosti proti kombinaciji piperacilina in tazobaktama:

- betalaktamaze, ki jih tazobaktam ne zavira, inaktivirajo piperacilinsko komponento: betalaktamaze v molekularnih razredih B, C in D. Poleg tega tazobaktam ne ščiti pred betalaktamazami z razširjenim spektrom (skupina ESBL) v molekularnem razredu A in D encimskih skupin;
- sprememba beljakovin, ki vežejo penicilin (PBP), zaradi česar se zmanjša piperacilinova afiniteta za ciljno molekulo v bakteriji.

Poleg tega lahko odpornost bakterij proti kombinaciji piperacilina in tazobaktama povzročijo ali k njej prispevajo spremembe v prepustnosti bakterijske membrane in prisotnost iztočnih črpalk za več zdravil, zlasti pri po Gramu negativnih bakterijah.

Mejne vrednosti

EUCAST-ove klinične mejne vrednosti minimalne zaviralne koncentracije za kombinacijo piperacilina in tazobaktama (12.02.2009, r. 1). Za namen preizkušanja občutljivosti je koncentracija tazobaktama vedno enaka (4 mg/l)

Patogen	Mejne vrednosti, povezane z vrsto (Obč≤/Odp>)
Enterobacteriaceae	8/16
Pseudomonas	16/16
Po Gramu negativni in po Gramu pozitivni anaerobi	8/16
Mejne vrednosti, ki niso povezane z vrsto	4/16

Na občutljivost *streptokokov* se sklepa po njihovi občutljivosti za penicilin.

Na občutljivost *stafilokokov* se sklepa po njihovi občutljivosti za oksacilin.

Občutljivost

Prevalenca pridobljene odpornosti se lahko pri izbrani vrsti mikroorganizmov razlikuje glede na geografsko območje in se tudi spreminja skozi čas, zato so zaželeni lokalni podatki o odpornosti, zlasti pri zdravljenju hudih okužb. Če je lokalna prevalenca odpornosti tolikšna, da je koristnost uporabe zdravila pri vsaj nekaterih vrstah okužb vprašljiva, se po potrebi poišče strokovni nasvet.

Razvrstitev ustreznih vrst po občutljivosti za piperacilin/tazobaktam
MIKROORGANIZMI, KI SO PONAVIDI OBCUTLJIVI
<u>Aerobni, po Gramu pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , občutljivi za meticilin ^f <i>koagulaza neaktivni Staphylococcus</i> , občutljivi za meticilin <i>Streptococcus pyogenes</i> streptokoki skupine B
<u>Aerobni, po Gramu negativni mikroorganizmi</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenza</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Anaerobni, po Gramu pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Clostridium spp.</i> <i>Eubacterium spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
<u>Anaerobni, po Gramu negativni mikroorganizmi</u> skupina <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Porphyromonas spp.</i> <i>Prevotella spp.</i>
VRSTE S PRIDOBLENO ODPORNOSTJO, KI LAHKO OTEŽUJE ZDRAVLJENJE
<u>Aerobni, po Gramu pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecium</i> ^{s,+} <i>Streptococcus pneumonia</i> streptokoki skupine viridans
<u>Aerobni, po Gramu 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>
NARAVNO ODPORNI MIKROORGANIZMI
<u>Aerobni, po Gramu pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Aerobni, po Gramu negativni mikroorganizmi</u> <i>Legionella spp.</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^{+,§}
<u>Drugi mikroorganizmi</u> <i>Chlamydophilia pneumonia</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i>
[§] Vrste, ki kažejo naravno občutljivost srednje stopnje. ⁺ Vrste, pri katerih so na enem ali več območjih/v eni ali več državah v EU opazili visoko stopnjo odpornosti (več kot 50 %). [£] Vsi stafilokoki, ki so odporni proti meticilinu, so odporni tudi proti kombinaciji piperacilina in tazobaktama.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po 30-minutni intravenski infuziji 4 g piperacilina in 0,5 g tazobaktama je najvišja koncentracija piperacilina 298 µg/ml in najvišja koncentracija tazobaktama 34 µg/ml.

Porazdelitev

Piperacilin in tazobaktam se vežeta na beljakovine v plazmi v enakem deležu – približno 30 %. Prisotnost druge učinkovine ne vpliva na vezavo na beljakovine niti piperacilina niti tazobaktama. Vezava tazobaktamovega presnovka na beljakovine je zanemarljiva.

Piperacilin in tazobaktam se obsežno razporedita po tkivih in telesnih tekočinah, tudi črevesni sluznici, žolčniku, pljučih, žolču in kosteh. Povprečne koncentracije v tkivih ponavadi ustrezajo 50–100 % koncentracij v plazmi. Kakor pri drugih penicilinih je porazdelitev v cerebrospinalni tekočini majhna pri bolnikih, ki nimajo vnete možganske ovojnice.

Biotransformacija

Piperacilin se presnovi v manj pomemben mikrobiološko aktiven desetilni presnovek. Tazobaktam se presnovi v en sam presnovek, za katerega so ugotovili, da mikrobiološko ni aktiven.

Izločanje

Piperacilin in tazobaktam se izločata skozi ledvice z glomerulno filtracijo in tubulno sekrecijo.

Piperacilin se izloča hitro v nespremenjeni obliki; v urinu se pojavi 68 % uporabljenega odmerka. Tazobaktam in njegov presnovek se izločata predvsem skozi ledvice. 80 % uporabljenega odmerka se pojavi v urinu v nespremenjeni obliki, preostanek pa v obliki edinega presnovka. Piperacilin, tazobaktam in desetilpiperacilin se izločajo tudi z žolčem.

Pri zdravih prostovoljcih je po posameznem ali večkratnih odmerkih razpolovni čas piperacilina in tazobaktama v plazmi od 0,7 do 1,2 ure. Razpolovni čas se ne spreminja v odvisnosti od velikosti odmerka in trajanja infuzije. Razpolovna časa izločanja obeh učinkovin, piperacilina in tazobaktama, se ob zmanjšanjem očistku kreatinina podaljšata.

Zaradi prisotnosti tazobaktama ni v farmakokinetiki piperacilina nobenih pomembnih sprememb. Zdi se, da piperacilin rahlo znižuje stopnjo izločanja tazobaktama.

Posebne skupine bolnikov

Pri bolnikih s cirozo jeter je razpolovni čas piperacilina podaljšan za približno 25 % in razpolovni čas tazobaktama za približno 18 % v primerjavi z zdravimi osebami.

Razpolovna časa obeh učinkovin, piperacilina in tazobaktama, se ob zmanjšanjem očistku kreatinina podaljšata. V primerjavi z bolniki z normalno delujočimi ledvicami je pri bolnikih, ki imajo očistek kreatinina manjši od 20 ml/min, razpolovni čas piperacilina za dvakrat daljši in razpolovni čas tazobaktama za štirikrat daljši.

Hemodializa odstrani 30–50 % piperacilina in tazobaktama. Poleg tega se 5 % odmerka tazobaktama odstrani v obliki tazobaktamovega presnovka. Peritonealna dializa odstrani približno 6 % odmerka piperacilina in približno 21% odmerka tazobaktama, poleg tega se do 18 % odmerka tazobaktama odstrani v obliki presnovka.

Pediatrična populacija

V analizi farmakokinetičnih parametrov pri populaciji je bil ocenjeni očistek pri bolnikih, starih od 9 mesecev do 12 let, primerljiv s tistim pri odraslih. Povprečna vrednost v populaciji (SN) je 5,64 (0,34) ml/min/kg. Pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 do 9 mesecev, je očistek piperacilina ocenjen na 80 % te vrednosti. Povprečna vrednost (SN) volumna porazdelitve piperacilina je 0,243 (0,011) l/kg in je neodvisna od starosti.

Starejši bolniki

Povprečna razpolovna časa piperacilina in tazobaktama sta pri starejših podaljšana za 32 oziroma za 55 % v primerjavi z mlajšimi. Ta razlika je morda posledica s starostjo povezanih sprememb v očistku kreatinina.

Rasa

Med zdravimi prostovoljci bele rase (n=9) in tistimi azijskega porekla (n=9), ki so dobili posamezen odmerek 4 g/0,5 g, ni bilo razlik v farmakokinetiki piperacilina ali tazobaktama.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki, ki temeljijo na običajnih študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti, ne kažejo posebnih tveganj za ljudi. Študij kancerogenosti piperacilina in tazobaktama niso opravili.

V študiji o plodnosti in razmnoževanju na splošno, ki so jo opravili na podganah z intraperitonealno uporabo tazobaktama ali kombinacije piperacilina in tazobaktama, so poročali o zmanjšanju števila mladičev v zarodu ter povečanju pogostosti zapoznelega okostenevanja in sprememb reber pri fetusih; to se je pojavilo sočasno s škodljivimi učinki na breje samice. Plodnost generacije F1 in razvoj zarodkov generacije F2 se zaradi tega nista poslabšala.

V študijah teratogenosti, v katerih so mišim in podganam dajali intravenske odmerke tazobaktama ali kombinacije piperacilina in tazobaktama, so pri podganah opazili rahlo zmanjšanje teže plodov, ko so samice dobivale toksične odmerke, vendar niso odkrili teratogenih učinkov.

Ko so podganam dajali intraperitonealne odmerke tazobaktama ali kombinacije piperacilina in tazobaktama, se je pri odmerkih, ki so bili toksični za samice, poslabšal obrojstveni in poporodni razvoj – opazili so zmanjšano telesno maso mladičev, povečano umrljivost mladičev in povečano število mrtvorojenih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Ni pomožnih snovi.

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo se ne sme mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Kadar se piperacilin in tazobaktam uporabljata sočasno z drugim antibiotikom (npr. iz skupine aminoglikozidov), je treba učinkovini odmerjati ločeno. Mešanje betalaktamskih antibiotikov z aminoglikozidom *in vitro* lahko povzroči pomembno zmanjšanje učinkovitosti aminoglikozida.

Piperacilin in tazobaktam se ne smeta mešati z drugimi snovmi v brizgi ali infuzijski steklenici, ker združljivost ni ugotovljena.

Zaradi kemijske nestabilnosti se piperacilin in tazobaktam ne smeta uporabljati v raztopinah, ki vsebujejo samo natrijev bikarbonat.

Raztopina Ringerjevega laktata ni združljiva z piperacilin/tazobaktamom.

Kombinacija piperacilina in tazobaktama se ne sme dodati krvnim produktom ali albuminskim hidrolizatom.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

2 leti

Rekonstituirana raztopina v viali

Dokazano je, da je raztopina kemijsko in fizikalno stabilna 8 ur, če je shranjena pri temperaturi do 25 °C, in 48 ur, če je shranjena v hladilniku (2–8 °C), pod pogojem, da je rekonstituirana z enim od ustreznih topil (glejte poglavje 6.6).

Razredčena raztopina za infundiranje

Po rekonstituciji je razredčena raztopina za infundiranje kemijsko in fizikalno stabilna 24 ur, če je shranjena pri temperaturi 25 °C, in 48 ur, če je shranjena v hladilniku (2–8 °C), pod pogojem, da je rekonstituirana z eno od ustreznih raztopin za dodatno redčenje v priporočeni količini (glejte poglavje 6.6).

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čas in pogoje hranjenja pred uporabo odgovoren uporabnik. Raztopina se praviloma ne sme hraniti dlje kot 24 ur, če je shranjena v hladilniku (2–8 °C), razen če je bila rekonstituirana in razredčena v nadzorovanih in preverjeno aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Neodprte viale

Za shranjevanje zdravila niso potrebni posebni pogoji.

Rekonstituirana raztopina

Pogoji shranjevanja rekonstituiranega in razredčenega zdravila so opisani v poglavju 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Piperacilin/tazobaktam Teva 4 g/0,5 g

50 ml steklena viala (tipa II) z zaporko iz brombutilne gume in (zelenim) pokrovčkom Flip Off iz aluminija in polipropilena.

Velikosti pakiranja: 1 viala ali 10 vial v kartonski škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Piperacilin/tazobaktam Teva se daje v obliki intravenske infuzije (30-minutni dotok v veno).

Priprava rekonstituirane raztopine

Združljivi topili za rekonstitucijo:

- sterilna voda za injekcije,
- 0,9-odstotna raztopina natrijevega klorida (9 mg/ml) za injiciranje.

Ena viala zdravila Piperacilin/tazobaktam Teva 4 g/0,5 g mora biti rekonstituirana z 20 ml enega od zgoraj naštetih topil.

Priprava za intravensko uporabo

Rekonstituirane raztopine lahko dodatno razredčite z enim od naslednjih združljivih topil, da dobite želeno količino (npr. 50 ml do 150 ml):

- sterilna voda za injekcije (največja priporočena količina na odmerek je 50 ml),
- 0,9-odstotna raztopina natrijevega klorida (9 mg/ml) za infundiranje,
- 5-odstotna raztopina glukoze v vodi za injekcije (50 mg/ml),
- 5 % glukoze (50 mg/ml) v 0,9-odstotni raztopini natrijevega klorida (9 mg/ml),
- 6 % dekstrana (60 mg/ml) v 0,9-odstotni raztopini natrijevega klorida (9 mg/ml).

Zdravilo je samo za enkratno uporabo. Nekorabljeni raztopino zavržite.

Rekonstitucijo in razredčitev je treba opraviti v aseptičnih pogojih.

Da bi zagotovili popolno rekonstitucijo raztopine, ko ste dodali topilo, je potrebno vialo obrniti in jo pretresati, tako dolgo dokler se popolnoma ne raztopi.

Raztopino je treba pred uporabo pregledati in se prepričati, da ne vsebuje nobenih delcev in da se njena barva ni spremenila.

Uporabiti smete samo bistro raztopino brez delcev.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite skladno z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/10/01260/003-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. 10. 2010
Datum zadnjega podaljšanja: 9. 10. 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22. 3. 2021