

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Piperacilin/tazobaktam Kabi 2 g/0,25 g prašek za raztopino za infundiranje  
Piperacilin/tazobaktam Kabi 4 g/0,5 g prašek za raztopino za infundiranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 2 g piperacilina (v obliki natrijeve soli) in 0,25 g tazobaktama (v obliki natrijeve soli).

Ena viala vsebuje 4 g piperacilina (v obliki natrijeve soli) in 0,5 g tazobaktama (v obliki natrijeve soli).

Ena viala praška za raztopino za infundiranje vsebuje 4,9 mmol (112 mg) natrija.

Ena viala praška za raztopino za infundiranje vsebuje 9,7 mmol (224 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za infundiranje  
bel do skoraj bel prašek

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Piperacilin/tazobaktam Kabi je indicirano pri odraslih in otrocih, starejših od 2 let, za zdravljenje naslednjih okužb (glejte poglavji 4.2 in 5.1):

#### Odrasli in mladostniki

- hude pljučnice, vključno s pljučnico, pridobljeno v bolnišničnem okolju, in pljučnico, povezano z uporabo naprave za umetno ali asistirano dihanje,
- zapletene okužbe sečil (vključno s pielonefritisom),
- zapletene intraabdominalne okužbe,
- zapletene okužbe kože in mehkih tkiv (vključno z okužbami diabetičnega stopala).

Zdravljenje bolnikov z bakteriemijo, ki se pojavi v povezavi s katero koli zgoraj navedeno okužbo, ali se predvideva, da je povezana s katero koli od teh okužb.

Zdravilo Piperacilin/tazobaktam Kabi se lahko uporablja za zdravljenje nevtropeničnih bolnikov s povišano telesno temperaturo, ki bi lahko bila posledica bakterijske okužbe.

Opomba: Uporaba zdravila za zdravljenje bakteriemije, ki jo povzročata *E. coli* in *K. pneumoniae* (neobčutljiva za ceftriakson), ki proizvajata laktamaze beta z razširjenim spektrom delovanja (ESBL), pri odraslih bolnikih ni priporočena. Glejte poglavje 5.1.

#### Otroci, stari od 2 do 12 let

- zapletene intraabdominalne okužbe.

Zdravilo Piperacilin/tazobaktam Kabi se lahko uporablja za zdravljenje nevtropeničnih otrok s povišano telesno temperaturo, ki bi lahko bila posledica bakterijske okužbe.

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protimikrobnih zdravil.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Odmerjanje

Odmerek in pogostnost dajanja zdravila Piperacilin/tazobaktam Kabi sta odvisna od resnosti okužbe, lokalizacije okužbe in pričakovanih patogenih mikroorganizmov.

#### *Odrasli in mladostniki*

#### Okužbe

Običajni odmerek je 4 g piperacilina/0,5 g tazobaktama na vsakih 8 ur.

Priporočeni odmerek za zdravljenje nozokomialne pljučnice in bakterijskih okužb pri nevtropeničnih bolnikih je 4 g piperacilina/0,5 g tazobaktama na vsakih 6 ur. Ta režim odmerjanja se lahko uporabi tudi za zdravljenje bolnikov z drugimi navedenimi okužbami, še posebej, če so okužbe hude.

V spodnji preglednici je prikazan povzetek pogostnosti aplikacij in priporočeni odmerek pri odraslih in mladostnikih glede na indikacijo ali bolezensko stanje:

<b>Pogostnost aplikacij</b>	<b>Piperacilin/tazobaktam Kabi 4 g/0,5 g</b>
Vsakih 6 ur	Huda pljučnica.
	Nevtropenični odrasli bolniki s povišano telesno temperaturo, ki bi lahko bila posledica bakterijske okužbe.
Vsakih 8 ur	Zapletene okužbe sečil (vključno s pielonefritisom).
	Zapletene intraabdominalne okužbe.
	Okužbe kože in mehkih tkiv (vključno z okužbami diabetičnega stopala).

#### Bolniki z okvaro ledvic

Intravenski odmerek je treba prilagoditi stopnji dejanske okvare ledvic, kot je navedeno v nadaljevanju (vsakega posameznega bolnika je treba skrbno nadzirati glede pojava znakov toksičnosti; odmerek zdravila in odmerni interval je treba ustrezno prilagoditi):

<b>Kreatininski očistek (ml/min)</b>	<b>Piperacilin/tazobaktam Kabi (priporočeni odmerek)</b>
> 40	Odmerka ni treba prilagajati.
20-40	Največji priporočeni odmerek: 4 g/0,5 g na vsakih 8 ur
< 20	Največji priporočeni odmerek: 4 g/0,5 g na vsakih 12 ur

Bolniki, ki se zdravijo s hemodializo, morajo po vsaki opravljeni dializi prejeti en dodatni odmerek piperacilina/tazobaktama 2 g/0,25 g, saj se pri hemodializi v 4 urah odstrani od 30 do 50 % piperacilina.

#### Bolniki z okvaro jeter

Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

#### *Starejši bolniki*

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

#### *Pediatrična populacija (bolniki, stari od 2 do 12 let)*

#### Okužbe

V spodnji preglednici je prikazan povzetek pogostnosti aplikacij in odmerik na telesno maso otroka, starega med 2 in 12 let, glede na indikacijo ali bolezensko stanje:

<b>Odmerek na telesno maso in pogostnost aplikacij</b>	<b>Indikacija/bolezensko stanje</b>
80 mg piperacilina/10 mg tazobaktama na kg telesne mase na vsakih 6 ur	Nevtropenični otroci s povišano telesno temperaturo, ki bi lahko bila posledica bakterijske okužbe.*
100 mg piperacilina/12,5 mg tazobaktama na kg telesne mase na vsakih 8 ur	Zapletene intraabdominalne okužbe.*

\* Ne sme se preseči zgornje meje 4 g/0,5 g na odmerek v 30 minutah.

#### Bolniki z okvaro ledvic

Intravenski odmerek je treba prilagoditi stopnji dejanske okvare ledvic, kot je navedeno v nadaljevanju (vsakega posameznega bolnika je treba skrbno nadzirati glede pojava znakov toksičnosti; odmerek zdravila in odmerni interval je treba ustrezno prilagoditi):

<b>Kreatininski očistek (ml/min)</b>	<b>Piperacilin/tazobaktam Kabi (priporočeni odmerek)</b>
> 50	Odmerka ni treba prilagajati.
≤ 50	70 mg piperacilina/8,75 mg tazobaktama/kg na vsakih 8 ur

Otroci, ki se zdravijo s hemodializo, morajo po vsaki opravljeni dializi prejeti en dodatni odmerek 40 mg piperacilina/5 mg tazobaktama/kg telesne mase.

#### Uporaba pri otrocih, mlajših od 2 let

Varnost in učinkovitost zdravila Piperacilin/tazobaktam Kabi pri otrocih, mlajših od 2 let, še nista bili dokazani.

Podatkov iz nadzorovanih kliničnih študij ni na voljo.

#### Trajanje zdravljenja

Zdravljenje pri večini indikacij običajno traja v razponu od 5 do 14 dni, vendar pa je trajanje zdravljenja odvisno od resnosti okužbe, povzročitelja (povzročiteljev) in razvoja kliničnega ter bakteriološkega stanja pri bolniku.

#### Način uporabe

Zdravilo Piperacilin/tazobaktam Kabi 2 g/0,25 g se daje v obliki intravenske infuzije (30 minut).

Zdravilo Piperacilin/tazobaktam Kabi 4 g/0,5 g se daje v obliki intravenske infuzije (30 minut).

Za navodila glede rekonstitucije/redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovini, kateri koli drugi penicilinski antibiotik ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Anamneza akutne hude alergijske reakcije na kateri koli drugi betalaktamski antibiotik (npr. cefalosporine, monobaktame ali karbapeneme).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Pri izbiri kombinacije piperacilin/tazobaktam za zdravljenje posameznega bolnika je treba upoštevati primernost uporabe širokospektralnega pilsintetičnega penicilina na osnovi dejavnikov, kot so resnost okužbe in razširjenost odpornosti proti drugim ustreznim antibiotikom.

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Piperacilin/tazobaktam Kabi je treba skrbno preveriti morebiten predhoden pojav preobčutljivostne reakcije na peniciline, druge betalaktamske antibiotike (npr. cefalosporine, monobaktame ali karbapeneme) in druge alergene. Pri bolnikih, ki so se zdravili s penicilini, vključno s piperacilinom/tazobaktamom, so poročali o pojavu resnih in včasih usodnih preobčutljivostnih (anafilačkih/anafilaktoidnih [vključno s šokom]) reakcij. Pojav teh reakcij je verjetnejši pri osebah z anamnezo močne občutljivosti na več alergenov. V primeru pojava resnih preobčutljivostnih reakcij je treba zdravljenje z antibiotikom prekiniti. Morda bo potrebno zdravljenje z adrenalinom ali uvedba drugih nujnih ukrepov.

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Piperacilin/tazobaktam Kabi so poročali o hudih kožnih reakcijah, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, toksično epidermalno nekrolizo, reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms-DRESS*) in akutno generalizirano eksantemsko pustulozo (*Acute Generalised Exanthematous Pustulosis-AGEP*) (glejte poglavje 4.8). V primeru, da se pri bolnikih razvije kožni izpuščaj, jih je treba skrbno spremljati. Zdravljenje z zdravilom Piperacilin/tazobaktam Kabi je treba prekiniti, če lezije napredujejo.

Z antibiotikom povzročen psevdomebranski kolitis se lahko kaže s hudo, trdovratno diarejo, ki je lahko življenjsko nevarna. Simptomi psevdomebranskega kolitisa se lahko pojavijo med zdravljenjem z antibiotiki ali po njem. V primeru pojava simptomov psevdomebranskega kolitisa je treba zdravljenje z zdravilom Piperacilin/tazobaktam Kabi prekiniti.

Pri zdravljenju z zdravilom Piperacilin/tazobaktam Kabi se lahko pojavijo odporni mikroorganizmi, ki lahko povzročijo superinfekcije.

Pri nekaterih bolnikih, ki so se zdravili z betalaktamskimi antibiotiki, so poročali o pojavu krvavitve. Te so bile včasih povezane z nenormalnimi izvidi testov koagulacije, kot so koagulacijski čas, agregacija trombocitov in protrombinski čas. Pojav krvavitve je verjetnejši pri bolnikih z okvaro ledvic. V primeru pojava krvavitve je treba zdravljenje z antibiotikom prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

#### Hemofagocitna limfocitocitoza (HLH)

Pri bolnikih, zdravljenih s piperacilinom/tazobaktamom, so poročali o primerih HLH, pogosto po zdravljenju, daljšem od deset dni. HLH je življenje ogrožajoč sindrom patološke imunske aktivacije, za katerega so značilni klinični znaki in simptomi čezmerne sistemskega vnetja (npr. povišana telesna temperatura, hepatosplenomegalija, hipertrigliceridemija, hipofibrinogenemija, zvišane vrednosti feritina v serumu, citopenije in hemofagocitoza). Bolnike, pri katerih se pojavijo zgodnji znaki patološke imunske aktivacije, je treba takoj pregledati. Če je hemofagocitna limfocitocitoza diagnosticirana, je treba zdravljenje s piperacilinom/tazobaktamom prekiniti.

Pojavita se lahko levkopenija in nevtropenija, še posebej pri dolgotrajnem zdravljenju, zato je priporočljivo periodično preverjati hematopoetsko funkcijo.

Kot pri uporabi drugih penicilinov, se pri aplikaciji zdravila v velikih odmerkih lahko pojavijo nevrološki zapleti v obliki konvulzij, še posebej pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih z nizkimi zalogami kalija in bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, ki lahko zmanjšajo vrednosti kalija v telesu, se lahko pojavi hipokaliemija. Pri takšnih bolnikih je priporočljivo periodično preverjanje vrednosti 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 med njimi je treba prilagoditi glede na stopnjo okvare delovanja ledvic (glejte poglavje 4.2).

V sekundarni analizi, pri kateri so uporabili podatke iz velike, multicentrične, randomizirane študije, v kateri so opazovali hitrost glomerularne filtracije (GFR) pri kritično bolnih bolnikih po dajanju pogosto uporabljenih antibiotikov, so ugotovili povezavo med počasnejšim reverzibilnim izboljšanjem GFR in uporabo piperacilina/tazobaktama v primerjavi z drugimi antibiotiki. V tej analizi je bilo ugotovljeno, da je uporaba piperacilina/tazobaktama povzročila počasnejše izboljšanje delovanja ledvic pri teh bolnikih.

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

#### **Piperacilin/tazobaktam Kabi 2 g/0,25 g**

To zdravilo vsebuje 112 mg natrija na vialo, kar je enako 5,6 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2g.

#### **Piperacilin/tazobaktam Kabi 4 g/0,5 g**

To zdravilo vsebuje 224 mg natrija na vialo, kar je enako 11,2 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2g.

To je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### **Nedepolarizirajoči mišični relaksanti**

Piperacilin je pri sočasni uporabi z vekuronijem povzročil podaljšanje nevrromuskularne blokade, dosežene z vekuronijem. Ker nedepolarizirajoči mišični relaksanti delujejo na podoben način, lahko pričakujemo, da bo piperacilin podaljšal nevrromuskularno blokado, doseženo s katerim koli nedepolarizirajočim mišičnim relaksantom.

#### **Antikoagulanti**

Pri sočasnem zdravljenju s heparinom, peroralnimi antikoagulanti ali z drugimi zdravili, ki lahko vplivajo na sistem koagulacije krvi, vključno s funkcijo trombocitov, je treba pogosteje opravljati ustrezne teste koagulacije in le-te redno spremljati.

#### **Metotreksat**

Piperacilin lahko zmanjša izločanje metotreksata. Da bi preprečili pojav toksičnosti, je treba pri bolnikih nadzirati vrednosti metotreksata v serumu.

#### **Probenecid**

Kot pri drugih penicilinih, se pri sočasni uporabi probenecida in piperacilina/tazobaktama podaljša razpolovni čas in zmanjša ledvični očistek tako piperacilina kot tazobaktama, vendar pa se njune največje plazemske koncentracije ne spremenijo.

#### **Aminoglikozidni antibiotiki**

Pri osebah z normalnim delovanjem ledvic in pri osebah z blago ali zmerno okvaro ledvic piperacilin, bodisi sam ali v kombinaciji s tazobaktamom, ni pomembneje spremenil farmakokinetike tobramicina. Tudi pri uporabi tobramicina se farmakokinetika piperacilina, tazobaktama in M1 presnovka ni pomembneje spremenila.

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic piperacilin povzroči inaktivacijo tobramicina in gentamicina.

Za podatke o uporabi kombinacije piperacilin/tazobaktam skupaj z aminoglikozidnimi antibiotiki glejte poglavji 6.2 in 6.6.

### **Vankomicin**

Študije so pokazale povečano incidenco akutne poškodbe ledvic pri bolnikih, ki so sočasno dobivali piperacilin/tazobaktam in vankomicin, v primerjavi s samim vankomicinom (glejte poglavje 4.4). V nekaterih izmed študij so poročali, da je ta interakcija odvisna od odmerka vankomicina.

Farmakokinetičnih interakcij med piperacilinom/tazobaktamom in vankomicinom niso opazili.

### **Vpliv na rezultate laboratorijskih preiskav**

Zdravljenje s penicilini lahko vpliva na rezultate neencimskih metod za določanje vrednosti glukoze v urinu, ki so lahko lažno pozitivni. Pri zdravljenju z zdravilom Piperacilin/tazobaktam Kabi je treba vrednosti glukoze v urinu določati s testi na osnovi encimske reakcije.

Številne kemijske metode za določanje proteinov v urinu lahko dajo lažno pozitivne rezultate. Uporaba zdravila ne vpliva na določanje proteinov s testnimi lističi.

Direktni Coombsov test je lahko pozitiven.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Piperacilin/tazobaktam Kabi, so lahko rezultati testa Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA lažno pozitivni. Pri testu Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA so poročali tudi o navzkrižni reakciji med ne-aspergilusnimi polisaharidi in polifuranozami.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Piperacilin/tazobaktam Kabi, je treba pozitivne rezultate zgoraj navedenih testov potrditi z drugimi diagnostičnimi metodami.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Piperacilin/tazobaktam Kabi pri nosečnicah ni ali pa so omejeni.

Študije pri živalih so pokazale vpliv na sposobnost za razmnoževanje. Pri odmerkih, toksičnih za mater, teratogenih učinkov niso zasledili (glejte poglavje 5.3). Piperacilin in tazobaktam prehajata skozi placento. Kombinacijo piperacilin/tazobaktam se med nosečnostjo lahko uporablja le, če je to nujno potrebno, torej le, če pričakovana korist zdravljenja prevlada nad morebitnim tveganjem za nosečnico in plod.

### Dojenje

Piperacilin se v majhnih koncentracijah izloča z materinim mlekom. Koncentracij tazobaktama v materinem mleku niso proučevali. Zdravilo se lahko med dojenjem uporablja le, če pričakovana korist zdravljenja prevlada nad kakršnim koli možnim tveganjem za mater in dojenega otroka.

### Plodnost

Študije plodnosti po intraperitonealni uporabi tazobaktama ali kombinacije piperacilina/tazobaktam pri podganah niso pokazale vplivov na plodnost ali parjenje (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**

Neželeni učinek, o katerem so poročali najpogosteje, je diareja (pojavi se pri 1 od 10 bolnikov).

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

V spodnji preglednici so neželeni učinki navedeni v skladu z MedDRA podatkovno bazo glede na organske sisteme. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

<b>Organski sistem</b>	<b>Zelo pogosti</b> ≥ 1/10	<b>Pogosti</b> ≥ 1/100 do < 1/10	<b>Občasni</b> ≥1/1.000 do < 1/100	<b>Redki</b> ≥ 1/10.000 do < 1/1.000	<b>Neznana pogostnost</b> (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>		kandidaza*		psevdomembranski kolitis	
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>		trombocitopenija, anemija*	levkopenija	agranulocitoza	pancitopenija*, nevtropenija, hemolitična anemija*, trombocitoza*, eozinofilija*
<b>Bolezni imunskega sistema</b>					anafilaktoidni šok*, anafilaktični šok*, anafilaktoidna reakcija*, anafilaktična reakcija*, preobčutljivost*
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>			hipokaliemija		
<b>Psihiatrične motnje</b>		nespečnost			delirij*
<b>Bolezni živčevja</b>		glavobol	epileptični napadi*		
<b>Žilne bolezni</b>			hipotenzija, flebitis, tromboflebitis, zardevanje		
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>				epistaksa	eozinofilna pljučnica
<b>Bolezni prebavil</b>	diareja	bolečine v trebuhu, bruhanje, zaprtje, navzea, dispepsija		stomatitis	

<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>					hepatitis*, zlatenica
<b>Bolezni kože in podkožja</b>		kožni izpuščaj, srbenje	multiformni eritem*, urtikarija, makulopapulozni izpuščaj*	toksična epidermalna nekroliza*	Stevens-Johnsonov sindrom*, eksfolijativni dermatitis, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)*, akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP)*, bulozni dermatitis, purpura
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>			artralgija, mialgija		
<b>Bolezni sečil</b>					odpoved ledvic, tubulo-intersticijski nefritis*
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>		pireksija, reakcija na mestu injiciranja	mrzlica		
<b>Preiskave</b>		zvišana vrednost alanin-aminotransferaze, zvišana vrednost aspartat-aminotransferaze, znižana vrednost skupnih proteinov, znižana vrednost albumina v krvi, pozitiven direkten Coombsov test, zvišana vrednost kreatinina v krvi, zvišana vrednost alkalne fosfataze v krvi, zvišana vrednost sečnine v krvi, podaljšan aktivirani parcialni tromboplastinski čas	znižana vrednost glukoze v krvi, zvišana vrednost bilirubina v krvi, podaljšan protrombinski čas		podaljšan čas krvavitve, zvišana vrednost gamaglutamil-transferaze

\*Neželeni učinki (ADR – *Adverse Drug Reactions*) v obdobju trženja.



Pri bolnikih s cistično fibrozo je bilo zdravljenje s piperacilinom povezano z večjo pojavnostjo povišane telesne temperature in izpuščaja.

*Učinki, ki jih povzročajo betalaktamski antibiotiki*

Betalaktamski antibiotiki, vključno s piperacilinom/tazobaktamom, lahko vodijo do pojava encefalopatije in konvulzij (glejte poglavje 4.4).

#### **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

V obdobju trženja so poročali o primerih prevelikega odmerjanja piperacilina/tazobaktama. O večini neželenih dogodkov, ki so se pojavili po uporabi prevelikega odmerka, vključno z navzeo, bruhanjem in diarejo, so poročali tudi pri uporabi priporočenih odmerkov. Pri intravenski uporabi odmerkov, večjih od priporočenih, se pri bolniku lahko pojavi nevromuskularna vzdražljivost ali konvulzije (še posebej pri bolnikih z odpovedjo ledvic).

#### Zdravljenje

V primeru aplikacije prevelikega odmerka je treba zdravljenje s piperacilinom/tazobaktamom prekiniti. Specifični antidot ni znan.

Uvesti je treba podporno in simptomatsko zdravljenje, v skladu s kliničnimi znaki pri bolniku.

Prekomerne koncentracije piperacilina ali tazobaktama se lahko zmanjša s hemodializo (glejte poglavje 4.4).

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, kombinacije penicilinov z zaviralci laktamaz beta; oznaka ATC: J01CR05

#### Mehanizem delovanja

Piperacilin je širokospektralni pilsintetični penicilin, ki deluje baktericidno tako, da zavira sintezo septuma in celične stene.

Tazobaktam je betalaktam, ki je strukturno podoben penicilinom. Je zaviralec številnih laktamaz beta, ki pogosto povzročajo odpornost proti penicilinom in cefalosporinom, vendar pa ne zavira encimov AmpC ali metalo-beta-laktamaz. Tazobaktam razširi antibiotični spekter piperacilina na številne bakterije, ki izločajo laktamaze beta in so tako odporne proti piperacilinu samemu.

#### Povezava med farmakokinetiko in farmakodinamiko

Glavna farmakodinamična determinanta učinkovitosti piperacilina je čas nad minimalno inhibitorno koncentracijo ( $t > \text{MIK}$ ).

## Mehanizem odpornosti

Dva glavna mehanizma odpornosti proti piperacilinu/tazobaktamu sta:

- Inaktivacija piperacilinske komponente z laktamazami beta, ki jih tazobaktam ne zavira: laktamaze beta molekulskega razreda B, C in D. Poleg tega tazobaktam ne zagotavlja zaščite proti laktamazam beta z razširjenim spektrom delovanja (ESBLs - *extended-spectrum beta-lactamases*) encimskih skupin iz molekulskega razreda A in D.
- Sprememba beljakovin za vezavo penicilinov (PBPs - *penicillin-binding proteins*), kar posledično zmanjša afiniteto piperacilina za tarčno molekulo v bakteriji.

Poleg tega lahko odpornost bakterij proti piperacilinu/tazobaktamu povzročijo ali k njej prispevajo tudi spremembe v prepustnosti bakterijske membrane ali ekspresija izlivnih črpalk za več snovi (*multi-drug efflux pumps*), še posebej pri po Gramu negativnih bakterijah.

## **Mejne vrednosti**

EUCAST klinične mejne vrednosti MIK za piperacilin/tazobaktam (preglednica kliničnih mejnih vrednosti po EUCAST, verzija 10.0, velja od 1. 1. 2020).

Za namene testiranja občutljivosti je koncentracija tazobaktama fiksna pri 4 mg/l.

<b>Patogen</b>	<b>Vrstno specifične mejne vrednosti (S≤/R&gt;), mg/l piperacilina</b>
<i>Enterobacterales</i> (prej <i>Enterobacteriaceae</i> )	8/16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<0.001/16 <sup>1</sup>
Vrste <i>Staphylococcus</i>	-2
Vrste <i>Enterococcus</i>	-3
<i>Streptococcus</i> skupin A, B, C, in G	-4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-5
Streptokoki skupine Viridans	-6
<i>Haemophilus influenzae</i>	0.25/0.25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	-7
Po Gramu pozitivni anaerobi (z izjemo <i>Clostridioides difficile</i> )	8/16
Po Gramu negativni anaerobi	8/16
Vrstno nespecifične (FK/FD) mejne vrednosti	4/16

<sup>1</sup> Za več zdravil je EUCAST uvedel mejne vrednosti, ki uvrščajo divje vrste mikroorganizmov (mikroorganizme brez fenotipsko zaznavnih pridobljenih mehanizmov odpornosti na zdravilo) v kategorijo »občutljiv, povečana izpostavljenost (I)« namesto »občutljiv, standardni režim odmerjanja (S)«. Mejne vrednosti za občutljivost teh kombinacij mikroorganizem-zdravilo so navedene naključno, kot mejne vrednosti izven razpona  $S \leq 0,001$  mg/l.

<sup>2</sup> Večina stafilokokov proizvaja penicilinaze in nekateri so odporni na meticilin. Zaradi obeh mehanizmov so odporni na benzilpenicilin, fenoksimetilpenicilin, ampicilin, amoksicilin, piperacilin in tikarcilin. Stafilokoke, za katere test pokaže občutljivost za benzilpenicilin in cefoksitin, se lahko poroča kot občutljive za vse peniciline. Stafilokoki, za katere test pokaže odpornost na benzilpenicilin, a občutljivost za cefoksitin, so občutljivi na kombinacije zaviralcev laktamaz beta, izoksazolilpeniciline (oksacilin, kloksacilin, dikloksacilin in flukloksacilin) in nafcilin. Pri peroralni uporabi zdravil je potrebno paziti, da na mestu okužbe dosežemo zadostno izpostavljenost. Stafilokoki, za katere test pokaže odpornost na cefoksitin, so odporni na vse peniciline. *S. saprophyticus*, ki so občutljivi za ampicilin, so *mecA*-negativni in občutljivi za ampicilin, amoksicilin in piperacilin (brez ali z zaviralcem laktamaz beta).

<sup>3</sup> Na občutljivost za ampicilin, amoksicilin in piperacilin (z ali brez zaviralca laktamaz beta) se lahko sklepa iz občutljivosti za ampicilin. Odpornost na ampicilin je redka pri *E. faecalis* (potrdite z MIK), a pogosta pri *E. faecium*.

<sup>4</sup> Na občutljivost streptokokov skupin A, B, C in G za penicilin se sklepa iz občutljivosti za benzilpenicilin, z izjemo fenoksimetilpenicilina in izoksazolilpenicilinov za streptokoke skupine B. Streptokoki skupin A, B, C in G ne proizvajajo laktamaz beta. Dodajanje zaviralca laktamaz beta nima klinične koristi.

<sup>5</sup> Presejalni test z diskom z oksacilinom 1 µg ali MIK testom z benzilpenicilinom se bo uporabljal za izključevanje mehanizmov odpornosti na betalaktam. Če je presejalni test negativen (območje zaviranja za oksacilin  $\geq 20$  mm ali MIK za benzilpenicilin  $\leq 0,06$  mg/l), lahko vse betalaktame, za katere so na voljo klinične mejne vrednosti, vključno s tistimi, označenimi z »Opomba«, poročamo kot občutljive brez nadaljnega testiranja, razen cefaklora, ki ga moramo poročati kot »občutljiv, povečana izpostavljenost (I)«. *Streptococcus pneumoniae* ne proizvajajo laktamaz beta. Dodajanje zaviralca laktamaz beta nima klinične koristi. Na občutljivost sklepamo iz občutljivosti za ampicilin (MIK ali premer območja).

<sup>6</sup> Na občutljivost izolatov, občutljivih za benzilpenicilin, lahko sklepamo iz občutljivosti za benzilpenicilin ali ampicilin. Na občutljivost izolatov, odpornih na benzilpenicilin, lahko sklepamo iz občutljivosti za ampicilin.

<sup>7</sup> Na občutljivost sklepamo iz občutljivosti za amoksisilin/klavulansko kislino.

## Občutljivost

Razširjenost pridobljene odpornosti lahko pri določenih vrstah geografsko in časovno variira, zato je priporočljivo pridobiti lokalne podatke o odpornosti bakterij, še posebej pri zdravljenju hudih okužb. Če je lokalna razširjenost odpornosti takšna, da bi bila uporaba zdravila pri vsaj nekaterih vrstah okužb vprašljiva, je treba pridobiti mnenje ustreznega strokovnjaka.

Skupine relevantnih vrst mikroorganizmov glede na občutljivost za piperacilin/tazobaktam
<b>VRSTE, KI SO OBIČAJNO OBČUTLJIVE</b>
<u>Aerobni, po Gramu pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (samo izolati, občutljivi za ampicilin ali penicilin) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (samo izolati občutljivi za meticilin) <i>Staphylococcus</i> spp., koagulazno negativni (samo izolati občutljivi za meticilin) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Streptokoki skupine B) <sup>†</sup> <i>Streptococcus pyogenes</i> (Streptokoki skupine A) <sup>†</sup>
<u>Aerobni, po Gramu negativni mikroorganizmi</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Anaerobni, po Gramu pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Clostridium</i> spp. <i>Eubacterium</i> spp. Anaerobni po Gramu pozitivni koki <sup>††</sup>
<u>Anaerobni, po Gramu negativni mikroorganizmi</u> Skupina <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Porphyromonas</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.

<b>VRSTE, PRI KATERIH JE PRIDOBLJENA ODPORNOST LAHKO PROBLEM</b>
<u>Aerobni, po Gramu pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>†</sup> Skupina <i>Streptococcus viridans</i> <sup>†</sup>
<u>Aerobni, po Gramu negativni mikroorganizmi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> spp. <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> spp.
<b>NARAVNO ODPORNI MIKROORGANIZMI</b>
<u>Aerobni, po Gramu pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Aerobni, po Gramu negativni mikroorganizmi</u> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella</i> spp. <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Drugi mikroorganizmi</u> <i>Chlamydophilia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
† Streptokoki so bakterije, ki ne proizvajajo laktamaz beta; ti mikroorganizmi so odporni zaradi sprememb v beljakovinah, ki vežejo penicilin, zato so občutljivi izolati občutljivi le za piperacilin. Pri <i>S. pyogenes</i> niso poročali o odpornosti na penicilin. †† Vključno z <i>Anaerococcus</i> , <i>Finegoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> in <i>Peptostreptococcus</i> spp.

### **Klinična študija MERINO (okužbe krvi zaradi bakterij, ki proizvajajo ESBL)**

V objavljeni prospektivni, neinferiornostni, randomizirani klinični študiji paralelnih skupin dokončno (t.j. na osnovi občutljivosti, potrjene in vitro) zdravljenje s piperacilinom/tazobaktamom v primerjavi z meropenemom ni vodilo do neinferiorne 30-dnevne umrljivosti pri odraslih bolnikih z okužbo krvi, ki jo povzročata *E. coli* in *K. pneumoniae*, neobčutljivi za ceftriakson.

Skupno 23 bolnikov od 187 (12,3 %), ki so bili naključno uvrščeni v skupino, zdravljeno s piperacilinom/tazobaktamom, je doseglo primarni izid umrljivosti po 30 dneh v primerjavi s 7 bolniki od 191 (3,7 %), ki so bili naključno uvrščeni v skupino, zdravljeno z meropenemom (razlika tveganja, 8,6 % [enostranski 97,5 % IZ – ∞ do 14,5 %]; P = 0,90 za neinferiornost). Razlika ni dosegla meje neinferiornosti, ki je bila 5 %.

Učinki so bili enaki pri analizi populacije po protokolu, pri kateri je 18 od 170 bolnikov (10,6 %) doseglo primarni izid v skupini s piperacilinom/tazobaktamom v primerjavi s 7 od 186 bolnikov (3,8 %) v skupini z meropenemom (razlika tveganja, 6,8 % [enostranski 97,5 % IZ, - ∞ do 12,8 %]; P = 0,76 za neinferiornost).

Klinični in mikrobiološki izid (sekundarni izidi) do 4. dne se je pojavil pri 121 od 177 bolnikov (68,4 %) v skupini s piperacilinom/tazobaktamom v primerjavi s 138 od 185 bolnikov (74,6 %), naključno razvrščenih v skupino z meropenemom (razlika tveganja, 6,2 % [95 % IZ – 15,5 do 3,1 %]; P = 0,19). Statistični testi za sekundarne izide so bili dvostranski, pri čemer je bil P < 0,05 opredeljen kot pomemben.

V tej študiji je bilo ugotovljeno neravnovesje umrljivosti med opazovanima skupinama bolnikov. Predvideva se, da je v skupini s piperacilinom/tazobaktamom prišlo do smrti v povezavi z osnovno boleznijo in ne sočasno okužbo.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Po aplikaciji odmerka 4 g/0,5 g v obliki 30-minutne intravenske infuzije je največja koncentracija piperacilina 298 µg/ml, največja koncentracija tazobaktama pa 34 µg/ml.

### Porazdelitev

Vezava obeh, piperacilina in tazobaktama, na plazemske proteine je približno 30 %. Piperacilin in tazobaktam pri vezavi na proteine ne vplivata drug na drugega. Vezava presnovka tazobaktama na proteine je zanemarljiva.

Porazdelitev piperacilina/tazobaktama v tkiva in telesne tekočine, vključno s črevesno sluznico, žolčnikom, pljuči, žolčem in kostmi, je obsežna. Srednje tkivne koncentracije se običajno gibljejo v razponu od 50 do 100 % plazemske koncentracije. Pri bolnikih brez vnetja možganske ovojnice je, kot pri drugih penicilinih, porazdelitev v cerebrospinalno tekočino majhna.

### Biotransformacija

Piperacilin se presnovi v mikrobiološko manj aktiven presnovek desetil piperacilin. Tazobaktam se presnovi v en sam presnovek, ki pa je mikrobiološko neaktiven.

### Izločanje

Piperacilin in tazobaktam se izločata preko ledvic z glomerulno filtracijo in s tubulno sekrecijo.

Piperacilin se izloča hitro v nespremenjeni obliki, pri čemer je v urinu mogoče zaslediti 68 % apliciranega odmerka. Tazobaktam in njegov presnovek se izločata predvsem z ledvično ekskrecijo, pri čemer se 80 % apliciranega odmerka izloči v nespremenjeni obliki, preostanek pa v obliki edinega presnovka. Piperacilin, tazobaktam in desetil piperacilin se izločajo tudi z žolčem.

Pri zdravih osebah se je po uporabi enkratnega ali ponavljajočih se odmerkov piperacilina/tazobaktama plazemski razpolovni čas piperacilina in tazobaktama gibal v razponu od 0,7 do 1,2 ure. Na dolžino razpolovnega časa nista vplivala niti velikost odmerka niti trajanje infuzije. Z zmanjšanjem ledvičnega očistka se podaljša razpolovni čas izločanja tako piperacilina kot tazobaktama.

Tazobaktam nima pomembnega vpliva na farmakokinetiko piperacilina, kaže pa, da piperacilin nekoliko zmanjša očistek tazobaktama.

### **Posebne skupine bolnikov**

V primerjavi z zdravimi osebami je pri bolnikih z jetrno cirozo razpolovni čas piperacilina daljši za približno 25 %, razpolovni čas tazobaktama pa za približno 18 %.

Z manjšanjem kreatininskega očistka se razpolovni čas piperacilina in tazobaktama daljša. V primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic je pri bolnikih s kreatininskim očistkom, manjšim od 20 ml/min, razpolovni čas piperacilina dvakrat, razpolovni čas tazobaktama pa štirikrat daljši.

Pri hemodializi se odstrani od 30 do 50 % piperacilina/tazobaktama, dodatnih 5 % odmerka tazobaktama pa se odstrani v obliki presnovka tazobaktama. Pri peritonealni dializi se odstrani

približno 6 % odmerka piperacilina in 21 % odmerka tazobaktama, pri čemer se do 18 % odmerka tazobaktama odstrani v obliki presnovka tazobaktama.

#### *Pediatrična populacija*

Pri populacijski FK analizi je bil ocenjeni očistek pri bolnikih, starih od 9 mesecev do 12 let, primerljiv z očistkom pri odraslih, s populacijsko srednjo (SE) vrednostjo 5,64 (0,34) ml/min/kg. Pri pediatrični populaciji, stari od 2 do 9 mesecev, je očistek piperacilina ocenjen na 80 % te vrednosti. Populacijska srednja (SE) vrednost volumna porazdelitve piperacilina je 0,243 (0,011) l/kg in ni odvisna od starosti.

#### *Starejši bolniki*

V primerjavi z mlajšimi osebami je pri starejših osebah srednji razpolovni čas piperacilina daljši za 32 %, srednji razpolovni čas tazobaktama pa za 55 %. Ta razlika je lahko posledica starostno pogojenih sprememb v kreatininskem očistku.

#### *Rasa*

Pri zdravih prostovoljcih azijskega (n = 9) in kavkazijskega porekla (n = 9), ki so prejeli en odmerek 4 g/0,5 g, niso opazili razlik v farmakokinetiki piperacilina ali tazobaktama.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije kancerogenega potenciala s piperacilinom/tazobaktamom niso bile izvedene.

Študije vpliva tazobaktama ali kombinacije piperacilin/tazobaktam na plodnost in sposobnost razmnoževanja so pokazale, da se je po intraperitonealni aplikaciji pri podganah zmanjšalo število skotenih mladičev in povečalo število plodov z zakasnelo osifikacijo ter nepravilnostmi reber, sočasno

s toksičnimi učinki za mater. Plodnost F1 generacije in embrionalni razvoj F2 generacij nista bila prizadeta.

Študije teratogenosti pri miših in podganah so po intravenski aplikaciji tazobaktama ali kombinacije piperacilin/tazobaktam pokazale rahlo zmanjšanje telesne mase plodov podgan pri odmerkih, ki so bili toksični za mater, niso pa pokazale teratogenih učinkov.

Pri podganah so po intraperitonealni aplikaciji tazobaktama ali kombinacije piperacilin/tazobaktam poleg toksičnih učinkov za mater poročali tudi o vplivu na perinatalni in postnatalni razvoj (manjša telesna masa plodov, večja umrljivost mladičev in večji delež mrtvorojencev).

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Ne vsebuje pomožnih snovi.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Če se zdravilo Piperacilin/tazobaktam Kabi uporablja skupaj z drugim antibiotikom (npr. aminoglikozidi), je treba zdravilo aplicirati ločeno. Pri mešanju piperacilina/tazobaktama z aminoglikozidom lahko *in vitro* pride do znatne inaktivacije aminoglikozida.

Zdravila Piperacilin/tazobaktam Kabi se ne sme mešati z drugimi zdravili v injekcijski brizgi ali infuzijski steklenici, saj kompatibilnost ni bila dokazana.

Zdravilo Piperacilin/tazobaktam Kabi je treba aplicirati z infuzijskim setom ločeno od drugih zdravil, razen v primeru dokazane kompatibilnosti.

Zaradi kemijske nestabilnosti se zdravila Piperacilin/tazobaktam Kabi ne sme uporabljati v raztopinah, ki vsebujejo natrijev hidrogenkarbonat.

Raztopina Ringerjevega laktata (Hartmannova raztopina) je inkompatibilna s piperacilinom/tazobaktamom.

Zdravila Piperacilin/tazobaktam Kabi se ne sme dodajati krvnim pripravkom ali hidrolizatoma albumina.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Sterilni prašek za injiciranje, kot je pakiran za prodajo: 3 leta.

Rekonstituirano/razredčeno zdravilo Piperacilin/tazobaktam Kabi: dokazana je kemijska in fizikalna stabilnost do 24 ur, če se shranjuje pri temperaturi 2 °C - 8 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba rekonstituirano in razredčeno raztopino uporabiti takoj. Če se raztopine ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik in naj običajno ne bi presegli 24 ur pri temperaturi 2 °C do 8 °C, razen če je bila rekonstitucija/redčenje narejena v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih. Neparabljeno raztopino morate zavreči.

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini.

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega/razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Piperacilin/tazobaktam Kabi 2 g/0,25 g:

15 ml steklena viala iz brezbarvnega stekla tipa II zaprta s halobutilnim zamaškom

Velikosti pakiranja: 1, 5 in 10 vial.

50 ml steklena viala iz brezbarvnega stekla tipa II zaprta s halobutilnim zamaškom

Velikosti pakiranja: 1, 5 in 10 vial.

Piperacilin/tazobaktam Kabi 4 g/0,5 g:

50 ml steklena viala iz brezbarvnega stekla tipa II zaprta s halobutilnim zamaškom

Velikosti pakiranja: 1, 5 in 10 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Rekonstitucijo in redčenje zdravila morate izvesti v aseptičnih pogojih. Pred aplikacijo morate pripravljeno raztopino vizualno pregledati glede prisotnosti trdnih delcev in spremembe barve.

Raztopino lahko aplicirate le, če v njej ni vidnih trdnih delcev.

### Intravenska uporaba

Raztopino za infundiranje pripravite tako, da v vialo s praškom dodate volumen vehikla, ki je naveden v spodnji preglednici. Za pripravo uporabite enega od kompatibilnih vehiklov. Močno stresajte, dokler se prašek ne raztopi. Pri neprestanem stresanju se prašek običajno popolnoma raztopi v 5 do 10 minutah (za podrobnosti o ravnanju z zdravilom glejte spodaj).

Vsebina viala	Volumen vehikla*, ki ga dodate v vialo
2 g/0,25 g (2 g piperacilina in 0,25 g tazobaktama)	10 ml
4 g/0,5 g (4 g piperacilina in 0,5 g tazobaktama)	20 ml

\* Kompatibilni vehikli za pripravo (rekonstitucijo):

- 0,9 % (9 mg/ml) raztopina natrijevega klorida za injekcije
- sterilna voda za injekcije<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup> Največji priporočeni volumen sterilne vode za injekcije je 50 ml na odmerek.

Rekonstituirano raztopino iz viala izvlecite z injekcijsko brizgo. Če ste rekonstitucijo opravili v skladu z navodili, izvlečena vsebina v injekcijski brizgi vsebuje navedeno količino piperacilina in tazobaktama.

Rekonstituirano raztopino lahko nadalje razredčite do želenega volumna (npr. 50 ml do 150 ml) z enim od naslednjih kompatibilnih vehiklov:

- 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injekcije
- 5 % raztopino glukoze
- 6 % raztopino dekstrana v 0,9 % raztopini natrijevega klorida

Za inkompatibilnosti glejte poglavje 6.2.

Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.



Samo za enkratno uporabo. Neporabljeno raztopino morate zavreči.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1  
61352 Bad Homburg v.d.H.  
Nemčija

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

H/20/02734/001-009

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 5. 8. 2020

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

18. 4. 2022