

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala zdravila Piperacilin/tazobaktam Viatris 2 g/0,25 g vsebuje 2 g piperacilina (v obliki natrijeve soli) in 0,25 g tazobaktama (v obliki natrijeve soli).

Ena viala zdravila Piperacilin/tazobaktam Viatris 4 g/0,5 g vsebuje 4 g piperacilina (v obliki natrijeve soli) in 0,5 g tazobaktama (v obliki natrijeve soli).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena viala zdravila Piperacilin/tazobaktam Viatris 2 g/0,25 g vsebuje 103,3 mg natrija.

Ena viala zdravila Piperacilin/tazobaktam Viatris 4 g/0,5 g vsebuje 206,6 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARAMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za infundiranje
bel do belkast prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Piperacilin/tazobaktam Viatris je indicirano za zdravljenje naslednjih okužb pri odraslih in otrocih, starejših od 2 let (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 ali obstaja sum, da se je pojavila v povezavi s katero koli zgoraj navedeno okužbo.

Zdravilo Piperacilin/tazobaktam Viatris se lahko uporablja za zdravljenje nevtropeničnih bolnikov z zvišano telesno temperaturo, ki bi lahko bila posledica bakterijske okužbe.

Opomba: Uporaba za bakteriemijo zaradi beta-laktamaz z razširjenim spektrom (ESBL - extended-beta-lactamase), ki jih proizvajajo *E. coli* in *K. pneumoniae* (neobčutljive na ceftriakson), ni priporočljiva pri odraslih bolnikih, glejte poglavje 5.1.

Otroci, stari od 2 do 12 let

- zapletene intraabdominalne okužbe

Zdravilo Piperacilin/tazobaktam Viatris se lahko uporablja za zdravljenje nevtropeničnih otrok z zvišano 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 Viatris sta odvisna od resnosti okužbe, lokalizacije okužbe in vrste pričakovanih patogenih mikroorganizmov.

Odrasli in mladostniki

Okužbe

Običajni odmerek za odrasle 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 se lahko uporabi tudi za zdravljenje bolnikov z drugimi navedenimi okužbami, še posebej, če so okužbe resne.

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

Pogostnost jemanja	Piperacilin/tazobaktam 4 g/0,5 g
Vsakih 6 ur	huda pljučnica
	nevtropenični odrasli bolniki z zvišano 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)

Okvara ledvic

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

Kreatininski očistek (ml/min)	Zdravilo Piperacilin/tazobaktam Viatris (priporočeni odmerek)
> 40	Odmerek 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 dodaten odmerek piperacilina/tazobaktama 2 g/0,25 g, saj se pri hemodializi v 4 urah odstrani od 30 % do 50 % piperacilina.

Okvara jeter

Odmerek ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Starejši

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

Pediatrična populacija (otroci, stari od 2 do 12 let)

Okužbe

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

Odmerek na telesno maso in pogostnost odmerjanja	Indikacija / bolezensko stanje
80 mg piperacilina/10 mg tazobaktama na kg telesne mase/vsake 6 ur	Nevtropenični otroci z zvišano telesno temperaturo, ki je domnevno posledica bakterijske okužbe*
100 mg piperacilina/12,5 mg tazobaktama na kg telesne mase/vsake 8 ur	Zapletene intraabdominalne okužbe*

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

Okvara 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):

Kreatininski očistek (ml/min)	Zdravilo Piperacilin/tazobaktam Viatris (priporočeni odmerek)
> 50	Odmerka ni treba prilagajati
≤ 50	70 mg piperacilina/8,75 mg tazobaktama/kg na vsake 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

Pri otrocih, mlajših od 2 let, varnosti in učinkovitosti zdravila Piperacilin/tazobaktam Viatris niso dokazali. Podatkov iz nadzorovanih kliničnih študij ni na voljo.

Trajanje zdravljenja

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

Način uporabe

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

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

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

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali kateri koli drug penicilinski antibiotik.

Anamneza hude akutne alergijske reakcije na kateri koli drug betalaktamski antibiotik (npr. cefalosporin, monobaktam ali karbapenem).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Piperacilin/tazobaktam Viatris 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 hude preobčutljivosti, včasih s smrtnim izidom (anafilaktičnih/anafilaktoidnih reakcijah (vključno s šokom)). Pojav teh reakcij je verjetnejši pri osebah z anamnezo močne občutljivosti na več alergenov. V primeru pojava hude preobčutljivostne reakcije je treba zdravljenje z antibiotikom prekiniti. Morda bo potrebno zdravljenje z adrenalinom ali uvedba drugih nujnih ukrepov.

Zdravljenje s piperacilinom/tazobaktamom lahko povzroči hude kožne neželene učinke, kot so Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi ter akutni generalizirani pustulozni eksantem (glejte poglavje 4.8). Bolnike, pri katerih se pojavi kožni izpuščaj, je potrebno skrbno spremljati in v primeru poslabšanja lezij prekiniti zdravljenje s piperacilinom/tazobaktamom.

Z antibiotikom povzročen psevdomembranski kolitis se lahko kaže s hudo, trdovratno drisko, ki je lahko smrtno nevarna. Simptomi psevdomembranskega kolitisa se lahko pojavijo med zdravljenjem z antibiotiki ali po njem. V primeru pojava simptomov psevdomembranskega kolitisa je treba zdravljenje z zdravilom Piperacilin/tazobaktam Viatris prekiniti.

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

Pri nekaterih bolnikih, ki so se zdravili z betalaktamskimi antibiotiki, so se pojavile krvavitve. Te so bile včasih povezane z nenormalnimi izvidi testov koagulacije, kot so koagulacijski čas, agregacija trombocitov in protrombinski čas. Pojav krvavitev je verjetnejši pri bolnikih z ledvično odpovedjo. V primeru pojava krvavitve je zdravljenje z antibiotikom potrebno prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Pojavita se lahko levkopenija in nevtropenija, še posebej pri dolgotrajnem zdravljenju. Priporočljivo je periodično nadzirati 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.

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 preverjati 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. Odmerke in intervale za odmerjanje je potrebno ustrezno prilagoditi glede na stopnjo okvare ledvične funkcije (glejte poglavje 4.2).

Rezultati sekundarne analize, kjer so uporabili podatke, pridobljene iz velike, multicentrične, randomizirane in nadzorovane študije, v kateri so preučevali stopnjo glomerulne filtracije (GFR) pri kritično bolnih pacientih po dajanju pogosto uporabljenih antibiotikov kažejo, da je bila uporaba piperacilina/tazobaktama, glede na ostale antibiotike, povezana z nižjo stopnjo reverzibilnega izboljšanja glomerulne filtracije in da je uporaba piperacilina/tazobaktama povzročila zakasnjeno izboljšanje ledvične funkcije pri teh bolnikih.

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

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 čezmernega 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.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje 103,3 mg natrija na vialo, kar je enako 5,2 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

To zdravilo vsebuje 206,6 mg natrija na vialo, kar je enako 10,3 % 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

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

Antikoagulant

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

Metotreksat

Piperacilin lahko zmanjša izločanje metotreksata, zato je treba pri sočasnem zdravljenju spremljati koncentracijo metotreksata v serumu, da ne pride do toksičnosti.

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.

Aminoglikozidi

Pri osebah z normalnim delovanjem ledvic in pri osebah z blago ali zmerno okvaro ledvic piperacilin, bodisi sam bodisi 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 pogostnost 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.

Farmakokinetičnih interakcij med piperacilinom/tazobaktamom in vankomicinom niso opazili.

Vpliv na rezultate laboratorijskih preiskav

Kot pri uporabi drugih penicilinov lahko ne-encimske metode za določanje vrednosti glukoze v urinu dajo lažno pozitivne rezultate. Pri zdravljenju z zdravilom Piperacilin/tazobaktam Viatris 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 Viatris, 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 Viatris, 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 Viatris pri nosečnicah ni ali pa so omejeni.

Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razvoj, vendar pa pri odmerkih, toksičnih za mater, teratogenih učinkov niso dokazali (glejte poglavje 5.3).

Piperacilin in tazobaktam prehajata skozi placento. Kombinacijo piperacilin/tazobaktam se med nosečnostjo lahko uporablja le, če je to nujno potrebno, to je, če korist zdravljenja pretehta možno tveganje za nosečnico in zarodek.

Dojenje

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

Plodnost

Študije plodnosti po intraperitonealni uporabi tazobaktama ali kombinacije piperacilina in tazobaktama 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

Najpogostejše poročani neželeni učinek je driska (pojavlja se lahko 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 tabeli so neželeni učinki navedeni v skladu z MedDRA podatkovno bazo glede na organske sisteme. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10);	Pogosti (≥ 1/100 do 1/10);	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100);	Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000);	Neznana pogostnost (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*
Bolezni imunskega sistema					anafilaktoidni šok*, anafilaktični šok*, anafilaktoidna reakcija*, anafilaktična reakcija*, preobčutljivost*
Presnovne in prehranske motnje			hipokaliemija,		
Psihiatrične motnje		nespečnost			delirij*
Bolezni živčevja		glavobol	epileptični napad*		
Žilne bolezni			hipotenzija, flebitis, tromboflebitis, zardevanje		
Bolezni dihal in mediastinalnega prostora				epistaksa	eozinofilna pljučnica
Bolezni prebavil	driska	bolečina v trebuhu, bruhanje, obstipacija, navzea, dispepsija		stomatitis	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov					hepatitis*, zlatenica

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)*, akutni generalizirani pustulozni eksantem (AGEP)*, bulozni dermatitis, purpura
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			artralgiya, mialgiya		
Bolezni sečil					odpoved ledvic, tubulo-intersticijski nefritis*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		zvišana telesna temperatura, reakcija na mestu injiciranja	mrzlica		
Preiskave		zvišane vrednosti alanin-aminotransferaze, zvišane vrednosti aspartat-aminotransferaze, zmanjšane vrednosti skupnih proteinov v krvi, zmanjšane vrednosti albumina v krvi, pozitiven direktni Coombsov test, zvišane vrednosti kreatinina v krvi, zvišane vrednosti alkalne fosfataze v krvi, zvišane vrednosti sečnine v krvi, podaljšan aktivirani parcialni tromboplastinski čas	zmanjšane vrednosti glukoze v krvi, zvišane vrednosti bilirubina v krvi, podaljšan protrombinski čas,		podaljšan čas krvavitve, zvišane vrednosti gamaglutamil-transferaze

*neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja zdravila

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

Učinki razreda beta-laktamskih antibiotikov

Beta-laktamski antibiotiki, vključno s piperacilinom/tazobaktamom, lahko vodijo do manifestacij 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 po prihodu zdravila na trg so poročali o primerih prevelikega odmerjanja piperacilina/tazobaktama. O večini neželenih učinkov, ki so se pojavili po uporabi prevelikega odmerka, vključno s siljenjem na bruhanje, bruhanjem in drisko, 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

Pri prevelikem odmerjanju 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 polsintetični 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.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

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.
- Sprememba penicilin vezočih proteinov (PBPs; "*penicillin-binding proteins*"), kar posledično zmanjša afiniteto piperacilina za tarčno molekulo v bakteriji.

Razen tega pa 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 koncentracije testiranja občutljivosti

Merila za razlago MIK (minimalne inhibicijske koncentracije) za testiranje občutljivosti za piperacilinu/tazobaktam je določil Evropski odbor za preskušanje protimikrobne občutljivosti (EUCAST) in so navedena tukaj: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Občutljivost

Razširjenost pridobljene odpornosti lahko pri določenih vrstah geografsko in časovno variira, zato je priporočljivo pridobiti lokalne podatke o odpornosti, 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 strokovnjaka.

Skupine relevantnih vrst mikroorganizmov glede na občutljivost za piperacilin/tazobaktam
VRSTE, KI SO OBČAJNO OBČUTLJIVE
<u>Aerobni, po Gramu pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (samo izolati, občutljivi na ampicilin ali penicilin) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (samo izolati, občutljivi na meticilin) <i>Streptococcus</i> spp., koagulazno negativni (samo izolati, občutljivi na meticilin) <i>Streptococcus agalactiae</i> (streptokoki skupine B) [†] <i>Streptococcus pyogenes</i> (streptokoki skupine A) [†]
<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 ^{††}
<u>Anaerobni, po Gramu negativni mikroorganizmi</u> Skupina <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Porphyromonas</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.

<u>VRSTE, PRI KATERIH JE PRIDOBLEJENA ODPORNOST LAHKO PROBLEM</u>
<u>Aerobni, po Gramu pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecium</i> (+ \$) <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Skupina Streptococcus viridans</i> <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.
NARAVNO ODPORNI ORGANIZMI
<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>Clamydophilia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
† Streptokoki niso bakterije, ki proizvajajo β-laktamazo; odpornost teh organizmov je zaradi sprememb v proteinih, ki vežejo penicilin (PBSs - penicillin-binding proteins), zato so občutljivi izolati občutljivi na sam piperacilin. O odpornosti na penicilin niso poročali pri <i>S. pyogenes</i> . †† Vključno z <i>Anaerococcus</i> , <i>Finegoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> in <i>Peptostreptococcus</i> spp.

Preskušanje Merino (okužbe krvnega obtoka zaradi proizvajalcev ESBL)

V prospektivnem, ne-inferiornem, objavljenem randomiziranem kliničnem preskušanju s paralelnimi skupinami, se definitivno (t.j. na osnovi občutljivosti, potrjeni in-vitro) zdravljenje s piperacilinom/tazobaktamom, v primerjavi z meropenomom, ni končalo z ne-inferiornostjo 30-dnevno smrtnostjo pri odraslih bolnikih z okužbami krvnega obtoka z na ceftriakson-neobčutljivimi *E. coli* or *K. pneumoniae*.

Skupno 23 od 187 bolnikov (12,3 %), randomiziranih na piperacilin/tazobaktam, je izpolnilo primarni cilj smrtnost po 30-ih dneh, v primerjavi s 7 bolniki od 191 (3,7 %), randomiziranimi na meropenem (razlika tveganja, 8,6 % [1-stranski 97,5 % IZ – ∞ do 14,5 %]; P = 0,90 za ne-inferiornost). Razlika ni izpolnila meje ne-inferiornosti 5 %.

Učinki so bili skladni v analizi populacije po protokolu, z 18 od 170 bolnikov (10,6 %), ki so izpolnili primarni cilj v skupini s piperacilinom/tazobaktamom, v primerjavi s 7 od 186 bolnikov (3,8 %) v skupini z meropenomom (razlika tveganja, 6,8 % [1-stranski 97,5 % IZ, - ∞ do 12,8 %]; P = 0,76 za ne-inferiornost).

Klinična in mikrobiološka ločljivost (sekundarni cilj) do 4. dne se je pojavila pri 121 od 177 bolnikov (68,4 %) v skupini s piperacilinom/tazobaktamom, v primerjavi s 138 od 185 bolnikov (74,6 %), ki so bili randomizirani na meropenem (razlika tveganja, 6,2 % [95 % IZ – 15,5 do 3,1 %]; P = 0,19). Za sekundarne cilje so bili statistični testi 2-stranski, za pomembno se je smatral P < 0,05.

V tem preskušanju je bilo odkrito neravnovesje smrtnosti med skupinama v študiji. Menili so, da so bile smrti v skupini s piperacilinom/tazobaktamom bolj verjetno povezane s spremljajočimi boleznimi, kot pa s 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 piperacilina in tazobaktama na plazemske proteine je približno 30-odstotna. 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, z žolčnikom, s pljuči, z 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 porazdelitev v cerebrospinalno tekočino majhna, kot pri drugih penicilinih.

Biotransformacija

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

Izločanje

Piperacilin in tazobaktam se izločata skozi ledvice 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 z žolčem.

Pri zdravih osebah se je po uporabi enega ali večkratnih odmerkov piperacilina/tazobaktama plazemski razpolovni čas piperacilina in tazobaktama gibal v razponu od 0,7 do 1,2 ure. Na dolžino razpolovnega časa ni 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 malenkostno 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 daljši za dvakrat, razpolovni čas tazobaktama pa za štirikrat.

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 PK 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

V primerjavi z mlajšimi osebami je pri starostnikih 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. Študij kancerogenosti s piperacilinom/tazobaktamom niso izvajali.

V študiji plodnosti in razmnoževanja na splošno so pri podganah, po intraperitonealnem odmerjanju, pri uporabi tazobaktama ali kombinacije piperacilina/tazobaktama poročali o zmanjšanju števila mladičev v leglu in povečanju števila plodov z zakasnitvijo v osifikaciji in z spremembami reber, sočasno s toksičnostjo za mater. Pri tem ni prišlo do vpliva na plodnost generacije F1 in na razvoj zarodkov pri generacij F2. Rezultati študije teratogenosti pri podganah in miših so po intravenskem odmerjanju tazobaktama ali kombinacije piperacilina/tazobaktama pokazali rahlo zmanjšanje telesne mase plodov pri odmerkih, toksičnih za mater, vendar pa niso pokazali teratogenih učinkov.

Pri podganah je pri intraperitonealnem odmerjanju poleg toksičnega vpliva na mater prišlo tudi do motenj perinatalnega in postnatalnega razvoja (do zmanjšane telesne mase ploda, povečane umrljivosti mladičev in povečanega števila mrtvorjenih mladičev).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Zdravilo 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 piperacilin/tazobaktam uporablja skupaj z drugim antibiotikom (npr. aminoglikozidi), je treba zdravilo aplicirati ločeno. Pri mešanju betalaktamskega antibiotika z aminoglikozidom lahko *in vitro* pride do znatne inaktivacije aminoglikozida.

Piperacilina/tazobaktama se ne sme mešati z drugimi zdravili v injekcijski brizgi ali infuzijski steklenici, saj kompatibilnost ni bila dokazana.

Zdravilo Piperacilin/tazobaktam Viatris 2 g/0,25 g in 4 g/0,5 g prašek za raztopino za infundiranje je treba aplicirati z infuzijskim kompletom ločeno od drugih zdravil, razen v primeru dokazane kompatibilnosti.

Zaradi kemijske nestabilnosti se zdravila Piperacilin/tazobaktam Viatris 2 g/0,25 g in 4 g/0,5 g prašek za raztopino za infundiranje ne sme uporabljati v raztopinah, ki vsebujejo natrijev bikarbonat.

Raztopina Ringerjevega laktata (Hartmannova raztopina) ni kompatibilna z zdravilom Piperacilin/tazobaktam Viatris 2 g/0,25 g in 4 g/0,5 g prašek za raztopino za infundiranje.

Zdravila Piperacilin/tazobaktam Viatris 2 g/0,25 g in 4 g/0,5 g prašek za raztopino za infundiranje se ne sme dodajati krvnim pripravkom ali hidrolizatom albumina.

6.3 Rok uporabnosti

Zaprte vial:

30 mesecev

Rekonstituirana/razredčena raztopina za infundiranje:

Z mikrobiološkega stališča je treba rekonstituirano in razredčeno raztopino piperacilina/tazobaktama uporabiti takoj. Če se raztopine ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Neporabljeno raztopino morate zavreči.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega in razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz prozornega stekla (tipa II) prostornine 10 ml ali 50 ml (50 ml za jakost 4 g/0,5 g) z zamaškom iz klorobutilne gume (tipa I), in aluminijasto dvižno zaporko, v škatli z 1, s 5, z 10 ali z 12 vialami.

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 trdih delcev in spremembe barve in jo aplicirati le, če je bistra in brez trdnih delcev.

Intravenska uporaba

Postopek rekonstitucije in redčenja je opisan v nadaljevanju.

1) Rekonstitucija

Vsebinsko ene vialo zdravila Piperacilin/tazobaktam Viatris morate rekonstituirati z dodatkom ene od naslednjih raztopin:

- sterilne vode za injekcije,
- 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injekcije,
- 5-odstotne raztopine glukoze.

V vsako vialo dodajte takšen volumen raztopine, kot je navedeno v spodnji tabeli:

Vsebina viala	Volumen raztopine, ki jo dodajte 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

Močno stresajte od 1 do 2 minuti ali dokler se ne raztopi.

2) Redčenje

Rekonstituirano raztopino morate povleči iz viala z injekcijsko brizgo. Kadar je rekonstitucija opravljena po navodilih, bo vsebina viala, ki jo izvlečete z injekcijsko brizgo, zagotovila navedeno količino piperacilina in tazobaktama.

Rekonstituirano raztopino lahko nadalje redčite do želenega volumna (npr. od 50 ml do 150 ml), tako da raztopino, ki jo izvlečete z injekcijsko brizgo, dodate k eni od naslednjih raztopin:

- sterilni vodi za injekcije (največji priporočeni volumen na odmerek je 50 ml),
- 0,9-odstotni (9 mg/ml) raztopini natrijevega klorida za injekcije,
- 5-odstotni raztopini glukoze.

Ponovno močno stresajte, dokler se prašek popolnoma ne raztopi.

Sočasna uporaba z aminoglikozidi

Ker betalaktamski antibiotiki *in vitro* inaktivirajo aminoglikozide, je treba zdravilo Piperacilin/tazobaktam Viatris 2 g/0,25 g in 4 g/0,5 g prašek za raztopino za infundiranje in aminoglikozidni antibiotik aplicirati ločeno. Če je indicirano sočasno zdravljenje z aminoglikozidom, je treba zdravilo Piperacilin/tazobaktam Viatris in aminoglikozidni antibiotik rekonstituirati in razredčiti ločeno.

Zdravilo Piperacilin/tazobaktam Viatris 2 g/0,25 g in 4 g/0,5 g prašek za raztopino za infundiranje je treba aplicirati z infuzijskim kompletom ločeno od drugih zdravil.

Za inkompatibilnosti glejte poglavje 6.2.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno raztopino morate zavreči.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,

Dublin 15, DUBLIN,
Irska

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

H/10/01259/001-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. 3. 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 13. 5. 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21. 8. 2024