

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

PIPERACILIN/TAZOBAKTAM AptaPharma 2 g/0,25 g prašek za raztopino za infundiranje
PIPERACILIN/TAZOBAKTAM AptaPharma 4 g/0,5 g prašek za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Piperacilin/tazobaktam AptaPharma 2 g/0,25 g prašek za raztopino za infundiranje

Ena viala vsebuje 2 g piperacilina (v obliki natrijevega piperacilinata) in 0,25 g tazobaktama (v obliki natrijevega tazobaktamata).

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

Ena viala vsebuje 4 g piperacilina (v obliki natrijevega piperacilinata) in 0,5 g tazobaktama (v obliki natrijevega tazobaktamata).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Piperacilin/tazobaktam AptaPharma 2 g/0,25 g prašek za raztopino za infundiranje

Ena viala zdravila Piperacilin/tazobaktam AptaPharma 2 g/0,25 g vsebuje 108 mg (4,7 mmol) natrija.

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

Ena viala zdravila Piperacilin/tazobaktam AptaPharma 4 g/0,5 g vsebuje 216 mg (9,4 mmol) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za infundiranje
Bel do sivobel prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

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

Opomba: Uporaba pri bakteriemiji zaradi *E. coli* in *K. pneumoniae* (neobčutljivo na ceftriakson), ki tvorita beta laktamazo z razširjenim spektrom delovanja (extended-beta-lactamase; ESBL), pri odraslih bolnikih ni priporočljiva; glejte poglavje 5.1.

Otroci, stari od 2 do 12 let

- zapletene intraabdominalne okužbe

Zdravilo Piperacilin/tazobaktam AptaPharma se lahko uporablja za zdravljenje nevtropeničnih pediatričnih bolnikov 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 AptaPharma 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:

Pogostnost aplikacij	Piperacilin/tazobaktam AptaPharma 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)

Bolniki z ledvično okvaro

Intravenski odmerek je treba prilagoditi stopnji dejanske ledvične okvare, 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)	Piperacilin/tazobaktam AptaPharma (priporočeni odmerek)
> 40	odmerka ni treba prilagajati
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 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 jetrno okvaro

Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Starostniki

Pri starostnikih 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 odmerjanj in odmerek na telesno maso pediatričnih bolnikov, starih od 2 do 12 let, glede na indikacijo ali bolezensko stanje:

Odmerek na telesno maso in pogostnost odmerjanj	Indikacija/bolezensko stanje
80 mg piperacilina/10 mg tazobaktama na kg telesne mase/vsakih 6 ur	nevtropenični pediatrični bolniki z zvišano telesno temperaturo, ki bi lahko bila posledica bakterijskih okužb*
100 mg piperacilina/12,5 mg tazobaktama na kg telesne mase/vsakih 8 ur	zapletene intraabdominalne okužbe*

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

Bolniki z ledvično okvaro

Intravenski odmerek je treba prilagoditi stopnji dejanske ledvične okvare, 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)	Piperacilin/tazobaktam AptaPharma (priporočeni odmerek)
> 50	odmerka ni treba prilagajati
≤ 50	70 mg piperacilina/8,75 mg tazobaktama/kg telesne mase 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.

Uporaba pri otrocih, mlajših od 2 let

Varnost in učinkovitost zdravila Piperacilin/tazobaktam AptaPharma pri otrocih, starih od 0 do 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

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

Piperacilin/tazobaktam AptaPharma 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 drugi penicilinski antibiotik.

Anamneza hude akutne alergijske reakcije na kateri koli drug 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 AptaPharma 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 in včasih usodne preobčutljivosti (anafilačne/anafilačne reakcije [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 epinefrinom ali uvedba drugih nujnih ukrepov.

Zdravilo Piperacilin/tazobaktam AptaPharma lahko povzroči hude kožne neželene učinke, 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). Če se pri bolnikih pojavi kožni izpuščaj, jih je treba pozorno spremljati in uporabo zdravila Piperacilin/tazobaktam AptaPharma prekiniti, če lezije napredujejo.

Hemofagocitna limfocitocitoza (HLH): Pri bolnikih, zdravljenih s piperacilinom/tazobaktamom, so poročali o primerih HLH, pogosto po zdravljenju, daljšem od 10 dni. HLH je življenjsko nevaren sindrom patološke imunske aktivacije, za katerega so značilni klinični znaki in simptomi prekomernega

sistemskega vnetja (npr. povišana telesna temperatura, hepatosplenomegalija, hipertrigliceridemija, hipofibrinogenemija, visoke vrednosti feritina v serumu, citopenije in hemofagocitoza). Bolnike, pri katerih se pojavijo zgodnji znaki patološke imunske aktivacije, je treba takoj oceniti. Če je postavljena diagnoza HLH, je treba zdravljenje s piperacilinom/tazobaktamom prekiniti.

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 takih primerih je treba zdravljenje z zdravilom Piperacilin/tazobaktam AptaPharma prekiniti.

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

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

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

Kot pri uporabi drugih penicilinov se pri aplikaciji zdravila v velikih odmerkih lahko pojavijo nevrološki zapleti v obliki konvulzij (epileptičnih napadov), 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, zato je pri takšnih bolnikih priporočljivo periodično preverjanje vrednosti elektrolitov.

Okvara ledvic

Zaradi morebitne nefrotoksičnosti (glejte poglavje 4.8) je treba piperacilin/tazobaktam pri bolnikih z ledvično okvaro ali pri bolnikih na hemodializi uporabljati previdno. Intravenske odmerke in odmerne intervale je treba prilagoditi stopnji okvare ledvičnega delovanja (glejte poglavje 4.2).

V sekundarni analizi s podatki iz obsežne multicentrične, randomizirane in nadzorovane študije, ko so po dajanju pogosto uporabljenih antibiotikov pri kritično bolnih bolnikih preverjali hitrost glomerulne filtracije (GFR), je bila uporaba piperacilina/tazobaktama v primerjavi z drugimi antibiotiki povezana z manjšo stopnjo reverzibilnega izboljšanja GFR. Ta sekundarna analiza je pokazala, da je bil piperacilin/tazobaktam vzrok za zapoznelo okrevanje ledvic pri teh bolnikih.

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

Natrij

Piperacilin/tazobaktam AptaPharma 2 g/0,25 g

To zdravilo vsebuje 108 mg natrija na vialo, kar je enako 5,4 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Piperacilin/tazobaktam AptaPharma 4 g/0,5 g

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.

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 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.

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 te teste 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.

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 metabolita M1 ni pomembneje spremenila.

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic piperacilin povzroči inaktivacijo tobramicina in gentamicina. Za podatke o uporabi kombinacije piperacilin/tazobaktam skupaj z aminoglikozidi glejte poglavji 6.2 in 6.6.

Vankomicin

V študijah so pri bolnikih, ki so sočasno prejeli piperacilin/tazobaktam in vankomicin, ugotovili povečano pojavnost akutne poškodbe ledvic 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.

Vplivi na rezultate laboratorijskih preiskav

Kot pri uporabi drugih penicilinov lahko ne-encimatske metode za določanje vrednosti glukoze v urinu dajo lažno pozitivne rezultate. Pri zdravljenju z zdravilom Piperacilin/tazobaktam AptaPharma 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 AptaPharma, 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 AptaPharma, 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 AptaPharma pri nosečnicah ni oziroma jih je malo.

Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razvoj, vendar 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, to je, če korist zdravljenja pretehta možno tveganje za nosečnico in zarodek.

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 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 s stroji niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejše poročani neželeni učinek je driska (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 bolnikov na 10 000 bolnikov. Pogostnosti pancitopenije,

anafilaktičnega šoka in Stevens-Johnsonovega sindroma na podlagi trenutno razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti.

V spodnji preglednici so neželeni učinki navedeni po organskih sistemih v skladu z najprimernejšimi izrazi po MedDRA. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni		okužba s kandido*		pseudomembranski 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, prsnega koša in mediastinalnega prostora				epistaksa	eozinofilna pljučnica
Bolezni prebavil	driska	bolečine v trebuhu, bruhanje, zaprtje, navzea, dispepsija		stomatitis	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov					hepatitis*, zlatenica

Bolezni kože in podkožja		izpuščaj, pruritus	multiformni eritem*, urtikarija, makulopapulozni izpuščaj*	toksična epidermalna nekroliza*	Stevens-Johnsonov sindrom*, eksfoliativni dermatitis, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)*, akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP)*, bulozni dermatitis, purpura
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			artralgija, mialgija		
Bolezni sečil					odpoved ledvic, tubulointersticijski nefritis*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		pireksija, reakcija na mestu injiciranja	mrzlica		
Preiskave		zvišana vrednost alanin aminotransferaze, zvišana vrednost aspartat aminotransferaze, manjša vrednost celokupnih beljakovin, zmanjšana vrednost albumina v krvi, pozitiven direktni Coombsov test, zvišana vrednost kreatinina v krvi, zvišanje alkalne fosfataze v krvi, zvišana koncentracija sečnine v krvi, podaljšan aktivirani delni tromboplastinski čas	znižanje glukoze v krvi, zvišana vrednost bilirubina v krvi, podaljšan protrombinski čas		podaljšan čas krvavitve, zvišanje gama-glutamilttransferaze

* neželeni učinek, ugotovljen po začetku trženja zdravila

Zdravljenje s piperacilinom je pri bolnikih s cistično fibrozo povezano s povečano incidenco povišane telesne temperature in izpuščaja.

Učinki skupine betalaktamskih antibiotikov

Betalaktamski antibiotiki, vključno s piperacilinom/tazobaktamom, lahko povzročijo pojav 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 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

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 v serumu 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 beta laktamaze in so zaradi tega odporne proti samemu piperacilinu.

Povezava med farmakokinetiko/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 molekulskih razredov B, C in D.
- Sprememba beljakovin, ki vežejo penicilin (PBP – *penicillin-binding proteins*), kar posledično zmanjša afiniteto piperacilina za tarčno molekulo v bakteriji.

Poleg tega lahko spremembe membranske prepustnosti bakterij in ekspresija črpalk za odplavljanje več zdravil povzročijo ali prispevajo k odpornosti bakterij na piperacilin/tazobaktam, zlasti pri gramnegativnih bakterijah.

Razmejitvene vrednosti za določanje občutljivosti

Kriterije za interpretacijo testiranja občutljivosti, MIK (minimalna inhibitorna koncentracija), za piperacilin/tazobaktam je določil odbor *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) in so navedeni 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 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
VRSTE, KI SO OBIČAJNO OBČUTLJIVE
<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) [†]
<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.
VRSTE, PRI KATERIH PRIDOBLENA ODPORNOST LAHKO PREDSTAVLJA TEŽAVO
<u>Aerobni, po Gramu pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> [†] skupina <i>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 anthropic</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <u>Drugi mikroorganizmi</u> <i>Chlamydomydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
[†] Streptokoki niso bakterije, ki proizvajajo β-laktamaze; odpornost pri teh organizmih je posledica sprememb v beljakovinah, ki vežejo penicilin (PBP), zato so občutljivi izolati občutljivi samo na piperacilin. Pri <i>S. pyogenes</i> niso poročali o odpornosti proti penicilinu. ^{††} Vključno z <i>Anaerococcus</i> , <i>Finegoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> in <i>Peptostreptococcus</i> spp.

Klinična študija Merino (okužbe krvnega obtoka zaradi bakterij, ki proizvajajo ESBL)

V objavljeni prospektivni, neinferiorni, 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).

Do klinične in mikrobiološke razrešitve (sekundarni izidi) do 4. dne je prišlo pri 121 od 177 bolnikov (68,4 %) v skupini s piperacilinom/tazobaktamom v primerjavi s 138 od 185 bolnikov (74,6 %), randomiziranih za meropenem (razlika v tveganju, 6,2 % [95 % IZ – 15,5 do 3,1 %]; P = 0,19). Pri sekundarnih izidih so bili statistični testi dvostranski, pri čemer je P < 0,05 veljal za pomembnega. V tem preskušanju je bilo med opazovanima skupinama bolnikov ugotovljeno neravnovesje smrtnosti. Domnevali so, da so bili smrtni primeri v skupini s piperacilinom/tazobaktamom povezani z osnovnimi boleznimi in ne 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 obeh, piperacilina in tazobaktama, na plazemske proteine znaša 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, z žolčnikom, s pljuči, z žolčem in s 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, tako kot pri drugih penicilinih.

Biotransformacija

Piperacilin se presnavlja v mikrobiološko manj aktiven desetil metabolit. Tazobaktam se presnavlja do enega metabolita, za katerega je bilo ugotovljeno, da 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 metabolit se izločata predvsem z ledvično ekskrecijo, pri čemer se 80 % apliciranega odmerka izloči v nespremenjeni obliki, preostanek pa v obliki edinega metabolita.

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 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 dvakrat daljši, 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 metabolita tazobaktama. Pri peritonealni dializi se odstrani približno 6 % odmerka piperacilina in 21 % odmerka tazobaktama, pri čemer se do 18 % odmerka tazobaktama odstrani v obliki metabolita tazobaktama.

Pediatrična populacija

Pri populacijski FK analizi je bil ocenjen 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.

Starostniki

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 pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije kancerogenega potenciala s piperacilinom/tazobaktamom niso bile izvedene.

V študiji plodnosti in splošne sposobnosti razmnoževanja so poročali, da se je po intraperitonealni aplikaciji tazobaktama ali kombinacije piperacilina/tazobaktama pri podganah zmanjšalo število skotenih mladičev in povečalo število plodov z zakasnelo osifikacijo ter nepravilnostmi reber, sočasno s toksičnostjo za mater. Plodnost generacije F1 in embrionalni razvoj generacije F2 nista bila prizadeta. Študije teratogenosti po intravenskem dajanju tazobaktama ali kombinacije piperacilin/tazobaktam pri miših in podganah so povzročile rahlo zmanjšanje teže zarodka podgane pri odmerkih, ki so toksični za

mater, vendar niso pokazale teratogenih učinkov.

Po intraperitonealnem dajanju tazobaktama ali kombinacije piperacilin/tazobaktam pri podganah je bil peri/postnatalni razvoj moten (zmanjšana teža mladičev, povečanje števila mrtvorojenih mladičev, povečanje umrljivosti mladičev) hkrati s toksičnostjo za mater.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

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

Zaradi kemijske nestabilnosti se zdravila Piperacilin/tazobaktam Aptapharma ne sme uporabljati v raztopinah, ki vsebujejo le natrijev bikarbonat.

Zdravila Piperacilin/tazobaktam Aptapharma se ne sme dodajati krvnim pripravkom ali hidrolizatom albumina.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala: 2 leti

Po rekonstrukciji/redčenju:

Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo po rekonstituciji/redčenju je bila dokazana do 24 ur pri kontrolirani sobni temperaturi (25 °C) in do 48 ur pri 2 – 8 °C. Pri redčenju z raztopino Ringerjevega laktata ali Hartmanovo raztopino je treba razredčeno raztopino uporabiti takoj po pripravi.

Za vse združljive vehikle glejte poglavje 6.6.

Z mikrobiološkega stališča je treba rekonstituirano in razredčeno zdravilo uporabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik in običajno ne smejo presegati 12 ur pri 2 do 8 °C, razen če sta bila rekonstitucija in redčenje opravljena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih. Pogoji shranjevanja za kemijsko in fizikalno stabilnost iz prejšnjega odstavka ne smejo biti preseženi.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Neodprte viala: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji/redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Piperacilin/tazobaktam AptaPharma 2 g/0,25 g prašek za raztopino za infundiranje

Bel do sivobel prašek v 30-ml prozorni stekleni viali tipa I s sivim zamaškom iz bromobutilne gume in vijolično snemljivo zaporko iz aluminija s polipropilenskim diskom.

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

Bel do sivobel prašek v 48-ml prozorni stekleni viali tipa I s sivim zamaškom iz bromobutilne gume in rdečo snemljivo zaporko iz aluminija s polipropilenskim diskom.

Velikosti pakiranja: 1, 5 ali 10 vial v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Rekonstituirana raztopina je bistra in brezbarvna do svetlo rumene barve. Za pripravo in dajanje raztopine je treba uporabiti standardne aseptične tehnike.

Pred aplikacijo morate pripravljeno raztopino vizualno pregledati glede prisotnosti trdnih delcev in spremembe barve. Raztopino lahko aplicirate le, če je bistra in v njej ni vidnih trdnih delcev.

Intravenska uporaba

Vsebino ene viala morate rekonstituirati z volumnom vehikla, ki je naveden v spodnji preglednici.

Rekonstitucijo morate opraviti z enim od kompatibilnih vehiklov za rekonstitucijo. Vialo vrtite, dokler se prašek ne raztopi. Pri neprestanem vrtenju 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 rekonstitucijo:

- sterilna voda za injekcije
- 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za injiciranje
- 50 mg/ml (5 %) raztopina glukoze (dekstroze) za infundiranje
- 50 mg/ml (5 %) glukoza in 9 mg/ml (0,9 %) natrijev klorid za injekcije

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 nadaljnje razredčite do želenega volumna (npr. 50 ml do 150 ml) z enim od naslednjih kompatibilnih vehiklov:

- sterilna voda za injekcije (največji priporočen volumen vode za injekcije je 50 ml na odmerek)
- 9 mg/ml (0,9 %) natrijev klorid
- 50 mg/ml (5 %) raztopina glukoze (dekstroze) za infundiranje
- 50 mg/ml (5 %) glukoza in 9 mg/ml (0,9 %) natrijev klorid za injekcije

- raztopina Ringerjevega laktata
- Hartmanova raztopina
- raztopina Ringerjevega acetata
- raztopina Ringerjevega acetata/maleata

Sočasna uporaba z aminoglikozidi

Zaradi *in vitro* inaktivacije aminoglikozidov z betalaktamskimi antibiotiki se priporoča, da se zdravilo Piperacilin/tazobaktam AptaPharma in aminoglikozidi uporabljajo ločeno. Zdravilo Piperacilin/tazobaktam AptaPharma in aminoglikozide je treba rekonstituirati in razredčiti ločeno, kadar je indicirano sočasno zdravljenje z aminoglikozidi.

V okoliščinah, kjer je priporočljivo sočasno dajanje, je zdravilo Piperacilin/tazobaktam AptaPharma združljivo za sočasno dajanje prek infuzije tipa Y le z naslednjimi aminoglikozidi pod naslednjimi pogoji:

Aminoglikozid	Odmerek zdravila Piperacilin/tazobaktam AptaPharma	Volumen vehikla (ml) za zdravilo Piperacilin/tazobaktam AptaPharma	Razpon koncentracije aminoglikozida * (mg/ml)	Sprejemljivi vehikli
Amikacin	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	1,75 – 7,5	0,9 % natrijev klorid ali 5 % glukoza
Gentamicin	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	0,7 – 3,32	0,9 % natrijev klorid ali 5 % glukoza

* Odmerek aminoglikozida mora temeljiti na teži bolnika, statusu okužbe (resna ali smrtno nevarna) in delovanju ledvic (očistek kreatinina).

Združljivost zdravila Piperacilin/tazobaktam AptaPharma z drugimi aminoglikozidi ni bila dokazana. Samo koncentracija in vehikli za amikacin in gentamicin z odmerkom zdravila Piperacilin/tazobaktam AptaPharma, navedeni v zgornji tabeli, so bili ugotovljeni kot združljivi za sočasno dajanje z infuzijo tipa Y. Hkratna sočasna uporaba preko infuzije tipa Y na kateri koli način, ki ni naveden zgoraj, lahko povzroči inaktivacijo aminoglikozida z zdravilom Piperacilin/tazobaktam AptaPharma.

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

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likozarjeva ulica 6
1000 Ljubljana
Slovenija

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

H/25/03216/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. 6. 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE ZDRAVILA

22. 1. 2025