

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje (v obliki natrijeve soli) piperacilinat v količini, ki ustreza 2 g piperacilina in (v obliki natrijeve soli) tazobaktamat v količini, ki ustreza 0,25 g tazobaktama.

Ena viala praška za raztopino za infundiranje vsebuje 4,7 mmol (108 mg) natrija.

Ena viala vsebuje (v obliki natrijeve soli) piperacilinat v količini, ki ustreza 4 g piperacilina, in (v obliki natrijeve soli) tazobaktamat v količini, ki ustreza 0,5 g tazobaktama.

Ena viala praška za raztopino za infundiranje vsebuje 9,4 mmol (216 mg) natrija.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za raztopino za infundiranje.

Bel do sivobel prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Piperacilin/tazobaktam Aurobindo 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 katerokoli zgoraj navedeno okužbo.

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

Otroci, stari od 2 do 12 let

- Zapletena intraabdominalna okužba.

Zdravilo Piperacilin/tazobaktam Aurobindo 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 Aurobindo 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 tabeli je prikazan povzetek pogostnosti aplikacij in priporočeni odmerek pri odraslih in mladostnikih glede na indikacijo ali bolezensko stanje:

Pogostnost aplikacij	Piperacilin/tazobaktam Aurobindo 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 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 Aurobindo (priporočeni odmerek)
> 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.

Okvara jeter

Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Odmerjanje pri starostnikih

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 tabeli je prikazan povzetek pogostnosti odmerjanj in odmerka na telesno maso otroka, starega med 2 in 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 otroci z zvišano telesno temperaturo, ki je domnevno posledica bakterijske okužbe.*
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.

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 Aurobindo (priporočeni odmerek)
> 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.

Uporaba pri otrocih, mlajših od 2 let

Pri otrocih, mlajših od 2 let, varnosti in učinkovitosti zdravila Piperacilin/tazobaktam Aurobindo niso dokazali.

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

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

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

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilni učinkovini, katerikoli drugi penicilinski antibiotik ali katerikoli pomožno snov.

Anamneza hude akutne alergijske reakcije na katerikoli drugi betalaktamski antibiotik (npr. cefalosporini, monobaktami ali karbapenemi).

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 Aurobindo je treba skrbno preveriti morebiten predhoden pojav preobčutljivostne reakcije na peniciline, druge betalaktamske antibiotike (npr. cefalosporini, monobaktami ali karbapenemi) in druge alergene. Pri bolnikih, ki so se zdravili s penicilini, vključno s piperacilinom / tazobaktamom, so poročali o pojavu hude in včasih usodne preobčutljivosti (anafilaktične/anafilaktoidne 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 adrenalinom ali uvedba drugih nujnih ukrepov.

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 Aurobindo prekiniti.

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

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

Pojavita se lahko levkopenija in trombocitopenija, 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.

To zdravilo vsebuje 4,7 mmol (108 mg) natrija na vialo praška za raztopine za infundiranje. To zdravilo vsebuje 9,4 mmol (216 mg) natrija na vialo praška za raztopine za infundiranje. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

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.

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 katerikoli nedepolarizirajočim mišičnim relaksantom.

Peroralni antikoagulant

Pri sočasnem zdravljenju s heparinom, peroralnimi antikoagulant 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 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

Farmakokinetičnih interakcij med piperacilinom / tazobaktamom in vankomicinom niso opazili.

Vpliv 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 Aurobindo 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 Aurobindo, 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 Aurobindo, je treba pozitivne rezultate zgoraj navedenih testov potrditi z drugimi diagnostičnimi metodami.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Piperacilin/tazobaktam Aurobindo pri nosečnicah ni ali pa je njihova količina omejena.

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, 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 kakršnimkoli 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 Vplivi na sposobnost vožnje in upravljanje s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki o katerih so poročali najpogosteje (pri 1 do 10 od 100 bolnikov) so: driska, bruhanje, navzeja in kožni izpuščaj.

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	Pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1\,000$, $\leq 1/100$)	Redki ($\geq 1/10\,000$, $\leq 1/1\,000$)	Zelo redki ($\leq 1/10\,000$), tudi s posameznimi poročanji
Infekcije in parazitske bolezni		superinfekcija s kandido		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		levkopenija, nevtropenija, trombocitopenija	anemija, purpura, epistaksa, podaljšan čas krvavitve, eozinofilija, hemolitična anemija	agranulocitoza, pancitopenija, podaljšan aktivirani parcialni tromboplastinski čas, podaljšan protrombinski čas, pozitiven direkten Coombsov test, trombocitemija
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost	anafilaktične/anafilaktoidne reakcije (vključno s šokom)	
Presnovne in prehranske				zmanjšana vrednost glukoze v krvi, zmanjšana

motnje				vrednost albumina v krvi, zmanjšana vrednost skupnih proteinov v krvi, hipokaliemija
Bolezni živčevja		glavobol, nespečnost		
Žilne bolezni		hipotenzija, flebitis, tromboflebitis	zardevanje	
Bolezni prebavil	driska, navzea, bruhanje	obstipacija, dispepsija, zlatenica, stomatitis	bolečine v trebuhu, psevdomembranski kolitis,	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišana vrednost alanin-aminotransferaze, zvišana vrednost aspartat-aminotransferaze	zvišana vrednost bilirubina v krvi, zvišana vrednost alkalne fosfataze v krvi, zvišana vrednost gamaglutamil-transferaze hepatitis	
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj, vključno z makulopapuloznimi izpuščajem	srbenje, urtikarija	bulozni dermatitis, multiformni eritem, eksantem	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			artralgija, mialgija	
Bolezni sečil		zvišanje vrednosti kreatinina v krvi	tubulointersticijski nefritis, odpoved delovanja ledvic	zvišana vrednost sečnine v krvi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		zvišana telesna temperatura, reakcija na mestu injiciranja	mrzlica	

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

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o primerih prevelikega odmerjanja piperacilina / tazobaktama. O večini neželenih dogodkov, 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 zastrupitve

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: J01C R05

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.

PK/PD odnos

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 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 vrednosti

EUCAST klinične mejne vrednosti MIK za piperacilin / tazobaktam (2009-12-02, v 1). Za namene testiranja občutljivosti, koncentracija tazobaktama je fiksna pri 4 mg/l

Patogen	Vrstno specifične mejne vrednosti ($S \leq R >$)
Enterobacteriaceae	8/16
<i>Pseudomonas</i>	16/16
Po Gramu negativni in po Gramu pozitivni anaerobi	8/16
Vrstno nespecifične mejne vrednosti	4/16

Na občutljivost streptokokov se sklepa iz občutljivosti za penicilin.
Na občutljivost stafilokokov se sklepa iz občutljivosti za oksacilin.

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> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , občutljiv za meticilin [£] <i>Staphylococcus</i> spp., koagulazno negativni, občutljivi za meticilin <i>Streptococcus pyogenes</i> Streptokoki skupine B
<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. <i>Peptostreptococcus</i> spp.
<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 JE PRIDOBljena ODPORNOST LAHKO PROBLEM

<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>Burkholderia cepacia</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> ssp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> spp.
NARAVNO ODPORNI MIKROORGANIZMI
<u>Aerobni, po Gramu pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i> <u>Aerobni, po Gramu negativni mikroorganizmi</u> <i>Legionella</i> spp. ^{+, §} <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Drugi mikroorganizmi</u>
<i>Chlamydomophilia pneumonia</i>
<i>Mycoplasma pneumonia</i>
[§] Vrste, ki so naravno zmerno občutljive. ⁺ Vrste za katere je bil opažen visok delež odpornosti (več kot 50 %) v/na enem ali več področij/držav/regij v EU. [£] Vsi proti meticilinu odporni stafilokoki so odporni tudi proti kombinaciji piperacilin-tazobaktam.

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-odstotna. Piperacilin in tazobaktam pri vezavi na proteine ne vplivata drug na drugega. Vezava presnovka tazobaktama na proteine je malenkostna.

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, kot pri drugih penicilinih.

Presnova

Piperacilin se presnovi v mikrobiološko manj aktiven desitil presnovek. 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 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.

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

Študije vplivov piperacilina/tazobaktama na plodnost so pokazale, da se je po intraperitonealni aplikaciji pri podganah zmanjšalo število skotenih mladičev in povečalo število plodov z zakasnelo osifikacijo ter nepravilnostmi reber. Plodnost F1 generacije in embrionalni razvoj F2 generacij nista bila prizadeta.

Študije teratogenosti pri podganah niso pokazale teratogenih učinkov po intravenski aplikaciji. Pri podganah so pri odmerkih, ki so bili toksični za matere, opazili vpliv na embrionalni razvoj.

Pri podganah so po intraperitonealni aplikaciji poleg toksičnih učinkov za matere 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

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.

Kadarkoli se piperacilin/tazobaktam kombinirata z drugim antibiotikom (npr. aminoglikozidi), je treba zdravili dajati ločeno. *In vitro* mešanje piperacilin/tazobaktama z aminoglikozidi lahko vodi v znatno inaktivacijo aminoglikozida.

Piperacilin/tazobaktam se ne smeta mešati z drugimi zdravili v isti injekcijski brizgi ali infuzijski steklenici, ker njihova kompatibilnost ni bila preverjena.

Piperacilin/tazobaktam Aurobindo je treba infundirati ločeno od drugih zdravil, razen če je bila dokazana njihova kompatibilnost.

Zaradi kemične nestabilnosti se piperacilina/tazobaktam ne sme uporabljati z raztopinami, ki vsebujejo natrijev hidrogenkarbonat.

Raztopina Ringerjevega laktata (Hartmannova raztopina) ni kompatibilna s piperacilinom/tazobaktamom.

Piperacilina/tazobaktama se ne sme dodajati krvnim pripravkom ali hidrolizatom albumina.

6.3 Rok uporabnosti

Viala pred odprtjem: 2 leti.

Viala po prvem odprtju/po rekonstituciji:

Po rekonstituciji (in razredčenju):

Rekonstituirano in/ali razredčeno zdravilo Piperacillin /tazobaktam Aurobindo je treba uporabiti takoj.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj.

Neporabljeno raztopino je treba zavreči.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Odprto: Shranjujte v originalni ovojnini, za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

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

Prozorne steklene 30 ml viala so zamašene s sivim zamaškom iz bromobutilne gume in zapečateni z vijolično PP/Al flip-off zaporko.

Pakiranje: 1 ali 12 vial.

Piperacilin/tazobaktam Aurobindo 4g/0,5 g praška za raztopino za infundiranje

Steklene 48 ml viala so zamašene s sivim zamaškom iz bromobutilne gume in zapečateni z rdečo PP/Al flip-off zaporko.

Pakiranje: 1 ali 12 vial.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Navodila za rekonstitucijo

Intravensko infundiranje:

Vsebino vsake viala piperacilina/tazobaktama 2g/0,25 g je treba rekonstituirati z 10 ml enega od topil navedenih zgoraj.

Vsebino vsake viala piperacilina/tazobaktama 4g/0,5 g je treba rekonstituirati z 20 ml enega od topil navedenih zgoraj.

Rekonstituirano raztopino je treba še nadalje razredčiti do skupnega volumna 50 ml do 100 ml z enim od topil za rekonstitucijo ali s 60 mg/ml (6 %) dekstranom v 9 mg/ml (0,9 %) raztopini natrijevega klorida. Intravenska infuzija mora trajati 20-30 minut.

Samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno raztopino zavržite.

Rekonstitucija/razredčenje mora biti opravljeno pod aseptičnimi pogoji. Raztopino je potrebno pred rekonstitucijo vizualno pregledati glede prisotnosti vidnih delcev in obarvanosti. Raztopina se lahko uporabi samo v primeru, če je bistra in brez delcev.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Aurobindo Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront, Floriana FRN 1913
Malta

8. ŠTEVILKI DOVOLJENJ ZA PROMET

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

Škatla z 1 vialo : 5363-I-1866/12

Škatla z 12 vialami : 5363-I-1867/12

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

Škatla z 1 vialo : 5363-I-1868/12

Škatla z 12 vialami : 5363-I-1869/12

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALŽSANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

07.06.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

07.10.2011