

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena viala vsebuje 9,39 mmol (216 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za infundiranje

Umazano bel do belkast prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

Odrasli in mladostniki

- hude pljučnice, vključno z bolnišnično pljučnico in pljučnico, povezano z umetnim predihavanjem,
- zapletene okužbe sečil (vključno s pielonefritisom),
- zapletene intraabdominalne okužbe,
- zapletene okužbe kože in mehkih tkiv (vključno z okužbami diabetičnega stopala).

Zdravljenje bolnikov z bakteriemijo, ki se pojavi v povezavi s katero koli od zgoraj navedenih okužb, ali če obstaja sum, da je povezana s katero od njih.

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

Opomba: Uporaba za zdravljenje bakteriemije, ki se pojavi zaradi laktamaz beta z razširjenim spektrom delovanja (ESBL – extended-spectrum beta-lactamases), ki jih proizvajata *E. coli* in *K. pneumoniae* (neobčutljivi za ceftriakson), ni priporočljiva pri odraslih bolnikih (glejte poglavje 5.1).

Otroci od 2. do 12. leta starosti

- zapletene intraabdominalne okužbe.

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

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo zdravil za zdravljenje bakterijskih infekcij.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek in pogostnost uporabe zdravila Piperacilin/tazobaktam Qilu sta odvisna od resnosti okužbe, mesta okužbe in pričakovanih patogenih mikroorganizmov.

Odrasli in mladostniki

Okužbe

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

V primeru bolnišnične pljučnice in bakterijskih okužb pri nevtropeničnih bolnikih je priporočeni odmerek 4 g piperacilina/0,5 g tazobaktama vsakih 6 ur. Ta režim odmerjanja je mogoče uporabiti tudi za zdravljenje bolnikov z drugimi navedenimi okužbami, če so te še posebej hude.

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

Pogostnost zdravljenja	4 g/0,5 g piperacilina/tazobaktama
vsakih 6 ur	Huda pljučnica.
	Nevtropenični odrasli bolniki s povišano telesno temperaturo, za katero obstaja sum, da je posledica bakterijske okužbe.
vsakih 8 ur	Zapletene okužbe sečil (vključno s pielonefritisom).
	Zapletene intraabdominalne okužbe.
	Okužbe kože in mehkih tkiv (vključno z okužbami diabetičnega stopala)

Bolniki z okvaro ledvic

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

Kreatininski očistek (ml/min)	Piperacilin/tazobaktam (priporočeni odmerek)
> 40	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
20-40	Največji priporočeni odmerek: 4 g/0,5 g vsakih 8 ur.
< 20	Največji priporočeni odmerek: 4 g/0,5 g vsakih 12 ur.

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

Bolniki z okvaro jeter

Prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Starejši

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

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

Okužbe

V spodnji preglednici je prikazan povzetek pogostnosti zdravljenja in odmerki na telesno maso za pediatrične bolnike, stare med 2 in 12 let, glede na indikacijo ali bolezensko stanje:

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

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

Bolniki z okvaro ledvic

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

Kreatininski očistek (ml/min)	Piperacilin/tazobaktam (priporočeni odmerek)
> 50	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
≤ 50	70 mg piperacilina/8,75 mg tazobaktama/kg vsakih 8 ur.

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

Uporaba pri otrocih, mlajših od 2 let

Varnost in učinkovitost piperacilina/tazobaktama pri otrocih, starih od 0 do 2 leti, nista bili dokazani.

Podatkov iz kontroliranih 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 izboljšanja kliničnega ter bakteriološkega stanja pri bolniku.

Način uporabe

Za intravensko uporabo po rekonstituciji/redčenju.

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

Za navodila glede rekonstitucije/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 katero koli drugo betalaktamsko učinkovino (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 pilsintetičnega penicilina na osnovi dejavnikov, kot so resnost okužbe in razširjenost odpornosti proti drugim ustreznim antibiotikom.

Pred začetkom zdravljenja s piperacilinom/tazobaktamom je treba natančno preveriti, ali je bolnik v preteklosti imel preobčutljivostno reakcijo na peniciline, druge betalaktamske učinkovine (npr. cefalosporin, monobaktam ali karbapenem) ali druge alergene. Pri bolnikih, zdravljenih s penicilini, vključno s piperacilinom/tazobaktamom, so poročali o primerih resnih preobčutljivostnih reakcij, občasno s smrtnim izidom (anafilaktičnih/anafilaktoidnih reakcij [vključno s šokom]). Te reakcije so verjetnejše pri osebah z anamnezo občutljivosti za več alergenov. Resne preobčutljivostne reakcije zahtevajo ukinitve uporabe antibiotika in lahko bo potrebna uporaba adrenalina ali drugih nujnih ukrepov.

Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah, ki so napredovale v Kounisov sindrom (akutni alergijski spazem koronarnih arterij, ki lahko povzroči miokardni infarkt; glejte poglavje 4.8).

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 akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (glejte poglavje 4.8). Bolnike, pri katerih se pojavi kožni izpuščaj, je treba skrbno spremljati in v primeru poslabšanja lezij prekiniti zdravljenje s piperacilinom/tazobaktamom.

Pri uporabi piperacilina/tazobaktama so poročali o rabdomiolizi. Če se pojavijo znaki ali simptomi rabdomiolize, je treba zdravljenje s piperacilinom/tazobaktamom prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Z antibiotiki povzročeni psevdomembranski kolitis se lahko pokaže s hudo, dolgotrajno drisko, ki je lahko smrtno nevarna. Simptomi psevdomembranskega kolitisa se lahko pojavijo med zdravljenjem z antibiotiki ali po njem. V takšnih primerih je treba uporabo piperacilina/tazobaktama prekiniti.

Zdravljenje s piperacilinom/tazobaktamom lahko povzroči pojav odpornih organizmov, ki lahko povzročijo superinfekcije.

Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli betalaktamske antibiotike, so se pojavile krvavitve. Te reakcije so bile včasih povezane z nepravilnostmi testov strjevanja krvi, npr. časa strjevanja, agregacije trombocitov in protrombinskega časa, in so verjetnejše pri bolnikih z odpovedjo ledvic. Če se pojavijo krvavitve, je treba uporabo antibiotika prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Pojavita se lahko levkopenija in nevtropenija, še posebej pri dolgotrajnem zdravljenju. Zato je treba periodično spremljati hematopoetsko delovanje.

Tako kot velja za druge peniciline, se lahko v primeru uporabe velikih odmerkov 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. Pri takšnih bolnikih je priporočljivo periodično preverjanje vrednosti elektrolitov.

Hemofagocitna limfocitocitoza (HLH)

Pri bolnikih, zdravljenih s piperacilinom/tazobaktamom, so poročali o primerih HLH, ki se je pogosto pojavila po zdravljenju, daljšem od 10 dni. HLH je življenje ogrožajoč sindrom patološke aktivacije

imunskega sistema, za katerega so značilni klinični znaki in simptomi prekomernega sistemskega vnetja (npr. povišana telesna temperatura, hepatosplenomegalija, hipertrigliceridemija, hipofibrinogenemija, zvišane koncentracije feritina v serumu, citopenija in hemofagocitoza). Bolnike, pri katerih se pojavijo zgodnji znaki patološke aktivacije imunskega sistema, je treba nemudoma pregledati. Če je HLH potrjena, je treba zdravljenje s piperacilinom/tazobaktamom prekiniti.

Okvara ledvic

Zaradi potencialne nefrotoksičnosti (glejte poglavje 4.8) je treba piperacilin/tazobaktam uporabljati previdno pri bolnikih z ledvično okvaro ali pri bolnikih na hemodializi.

Intravenski odmerek in intervale za odmerjanje je treba prilagoditi stopnji okvare ledvic (glejte poglavje 4.2).

Pri sekundarni analizi, kjer so uporabili podatke velikega multicentričnega, randomiziranega kontroliranega preskušanja, kjer so proučevali stopnjo glomerularne filtracije (GFR) po dajanju pogosto uporabljenih antibiotikov pri kritično bolnih bolnikih, je bila uporaba piperacilina/tazobaktama povezana z nižjo stopnjo reverzibilnega GFR izboljšanja v primerjavi z drugimi antibiotiki. V sekundarni analizi so ugotovili, da je uporaba piperacilina/tazobaktama povzročila zakasnelo izboljšanje ledvičnega delovanja pri teh bolnikih.

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

Natrij

To zdravilo vsebuje 216 mg natrija na vialo, kar je enako 10,8 % priporočenega 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 ob sočasni uporabi z vekuronijem povzročil podaljšanje nevromuskularne blokade, povzročene z vekuronijem. Zaradi podobnega mehanizma delovanja je mogoče pričakovati, da se lahko nevromuskularna blokada, povzročena s katerim koli nedepolarizirajočim mišičnim relaksantom, ob prisotnosti piperacilina podaljša.

Antikoagulant

Med sočasno uporabo heparina, peroralnih antikoagulantov in drugih učinkovin, ki lahko vplivajo na sistem koagulacije krvi, vključno z delovanjem trombocitov, je treba pogosteje izvajati ustrezne teste koagulacije in to redno spremljati.

Metotreksat

Piperacilin lahko zmanjša izločanje metotreksata, zato je treba bolnikom redno kontrolirati raven metotreksata v serumu, da bi preprečili pojav 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

Piperacilin sam ali skupaj s tazobaktamom ni bistveno spremenil farmakokinetike tobramicina pri osebah z normalnim delovanjem ledvic in osebah z blago ali zmerno okvaro ledvic. Prav tako uporaba tobramicina ni pomembno spremenila farmakokinetike piperacilina, tazobaktama in presnovka M1.

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je bila dokazana inaktivacija tobramicina in gentamicina s piperacilinom.

Za informacije v zvezi z dajanjem piperacilina/tazobaktama skupaj z aminoglikozidi glejte poglavji 6.2 in 6.6.

Vankomicin

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

Farmakokinetičnih interakcij med piperacilinom/tazobaktamom in vankomicinom niso opazili.

Vpliv na laboratorijske preiskave

Neencimske metode merjenja glukoze v urinu lahko pokažejo lažno pozitivne rezultate, tako kot pri drugih penicilinih. Zato je treba med zdravljenjem s piperacilinom/tazobaktamom uporabljati encimske metode merjenja glukoze v urinu.

Številne kemijske metode za določanje beljakovin v urinu lahko pokažejo lažno pozitivne rezultate. Na določanje beljakovin s testnimi lističi zdravilo ne vpliva.

Direktni Coombsov test je lahko pozitiven.

Pri bolnikih, ki prejema piperacilin/tazobaktam, so lahko testi Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA lažno pozitivni. Pri EIA-testu Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* so opisane navzkrižne reakcije z neaspergilusnimi polisaharidi in polifuranozami.

Pri bolnikih, ki prejema piperacilin/tazobaktam, je zato treba pozitivne rezultate zgoraj navedenih testov potrditi z drugimi diagnostičnimi metodami.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi piperacilina in tazobaktama pri nosečnicah ni ali pa jih je malo.

Študije na živalih so pri odmerkih toksičnih za mater, pokazale toksične učinke na razvoj, ne pa dokazov o teratogenosti (glejte poglavje 5.3).

Piperacilin in tazobaktam prehajata skozi placento. Kombinacijo piperacilin/tazobaktam se lahko med nosečnostjo uporablja le, če je jasno indicirana, tj. le če pričakovana korist zdravljenja odtehta možna tveganja za nosečnico in plod.

Dojenje

Piperacilin se pri človeku v majhni koncentraciji izloča z materinim mlekom. Koncentracija tazobaktama v materinem mleku pri človeku ni raziskana. Ženske, ki dojijo, smejo to zdravilo prejemati le, če pričakovane koristi zdravljenja odtehtajo možna tveganja za žensko in otroka.

Plodnost

Študija plodnosti pri podganah po intraperitonealni uporabi tazobaktama ali kombinacije piperacilin/tazobaktam ni pokazala vpliva na plodnost in 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 (pojavi se lahko pri 1 od 10 bolnikov).

Med najresnejšimi neželenimi učinki sta psevdomembranski kolitis in toksična epidermalna nekroliza, ki se lahko pojavita pri 1 do 10 od 10 000 bolnikov. Pogostnosti pojavljanja pancitopenije, anafilaktičnega šoka in Stevens-Johnsovega sindroma iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti.

V spodnji preglednici so neželeni učinki navedeni glede na organske sisteme in priporočene izraze 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 (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*
Srčne bolezni					Kounisov sindrom***
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

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 (pogostnosti razpoložljivih podatkov mogoče oceniti)
Bolezni prebavil	driska	bolečina trebuhu, bruhanje, obstipacija, 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, linearna IgA-dermatoza*, purpura
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			artralgija, mialgija		rabdomioliza*
Bolezni sečil					odpoved ledvic, tubulointersticijski nefritis*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		pireksija, reakcija na mestu injiciranja	mrzlica		
Preiskave		zvišana vrednost alanin amino-transferaze, zvišana vrednost aspartat	znižana vrednost glukoze v krvi, zvišana vrednost bilirubina v krvi,		podaljšan čas krvavitve, zvišana vrednost gama-glutamil transferaze

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 (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)
		amino-transferaze, znižana vrednost celokupnih beljakovin, znižana vrednost albumina v krvi, pozitiven direktni Coombsov test, zvišana vrednost kreatinina v krvi, zvišana vrednost alkalne fosfataze v krvi, zvišana vrednost sečnine v krvi, podaljšan aktivirani parcialni tromboplastinski čas	podaljšan protrombinski čas		

*Neželeni učinki ugotovljeni v obdobju trženja.

**Akutni koronarni sindrom, povezan z alergijsko reakcijo.

Pri bolnikih s cistično fibrozo je bilo zdravljenje s piperacilinom povezano z večjo pojavnostjo povišane 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 teh dogodkov, vključno z navzeo, bruhanjem in drisko, so poročali tudi pri uporabi običajnih priporočenih odmerkov. Pri intravenski uporabi odmerkov, večjih od priporočenih, se pri bolniku lahko pojavi nevro-muskularna vzdražljivost ali konvulzije (še posebej pri bolnikih z odpovedjo ledvic).

Zdravljenje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba zdravljenje s piperacilinom/tazobaktamom ukiniti. Specifičen antidot ni znan.

Zdravljenje mora biti podporno in simptomatsko, upoštevati je treba bolnikovo klinično sliko.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

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

Tazobaktam je betalaktam, ki je po zgradbi soroden penicilinom. Je zaviralec številnih laktamaz beta, ki pogosto povzročijo odpornost proti penicilinom in cefalosporinom, vendar pa ne zavira encimov AmpC ali metalo beta laktamaz. Tazobaktam širi antibiotični spekter piperacilina, tako da zajame številne bakterije, ki proizvajajo laktamaze beta in so tako pridobile odpornost proti samemu piperacilinu.

Farmakokinetični/farmakodinamični učinki

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

Mehanizem odpornosti

Glavna mehanizma odpornosti proti piperacilinu/tazobaktamu sta:

- Inaktivacija piperacilinske komponente s tistimi laktamazami beta, ki jih tazobaktam ne zavira: laktamaze beta molekulskega razreda B, C in D.
- Sprememba beljakovin, ki vežejo penicilin (PBP, penicillin-binding proteins), kar posledično zmanjša afiniteto piperacilina za tarčno molekulo v bakterijah.

Poleg tega lahko odpornost bakterij proti piperacilinu/tazobaktamu, zlasti pri Gram-negativnih bakterijah, povzročijo ali k njej pripomorejo tudi spremembe v permeabilnosti bakterijske membrane ter ekspresija izločevalnih črpalk za več zdravil.

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 učinkovine 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 OBCUTLJIVE
<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., <i>koagulazno negativni</i> (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>Clostridioides</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 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>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>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
[†] Streptokoki so bakterije, ki ne proizvajajo laktamaz beta; ti mikroorganizmi so odporni zaradi sprememb v beljakovinah, ki vežejo penicilin (PBSs - penicillin-binding proteins), zato so občutljivi izolati občutljivi le za piperacilin. Pri <i>S. pyogenes</i> niso poročali o odpornosti na penicilin. ^{††} Vključno z <i>Anaerococcus</i> , <i>Finnegoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> in <i>Peptostreptococcus</i> spp.

Preskušanje Merino (okužbe krvnega obtoka zaradi proizvajalcev ESBL)

V prospektivnem, neinferiornem, objavljenem randomiziranem kliničnem preskušanju z vzporedno skupino, definitivno (tj. na podlagi občutljivosti, potrjene *in vitro*) zdravljenje s piperacilinom/tazobaktamom v primerjavi z meropenemom ni povzročilo neinferiorne 30-dnevne umrljivosti pri odraslih bolnikih z okužbami krvnega obtoka *E. coli* ali *K. pneumoniae*, ki niso občutljive na ceftriakson.

Skupno 23 od 187 bolnikov (12,3 %), randomiziranih na piperacilin/tazobaktam, je doseglo primarni cilj umrljivosti po 30 dneh v primerjavi s 7 od 191 (3,7 %), randomiziranih na meropenem (razlika v tveganju, 8,6 % [1-stranski 97,5 % IZ – ∞ do 14,5 %]; P = 0,90 za neinferiornost). Razlika ni dosegla 5-odstotne stopnje neinferiornosti.

Učinki so bili skladni v analizi populacije po protokolu, pri čemer je 18 od 170 bolnikov (10,6 %) doseglo primarni cilj v skupini, ki je prejela piperacilin/tazobaktam, v primerjavi s 7 od 186 (3,8 %) v skupini z meropenem (razlika v tveganju 6,8 % [enostranski 97,5 % IZ, - ∞ do 12,8 %]; P = 0,76 za neinferiornost).

Klinična in mikrobiološka razrešitev (sekundarni cilji) do 4. dne se je pojavila pri 121 od 177 bolnikov (68,4 %) v skupini, ki je prejela piperacilin/tazobaktam, v primerjavi s 138 od 185 (74,6 %), randomiziranih na meropenem (razlika v tveganju, 6,2 % [95 % IZ – 15,5 do 3,1 %]; P = 0,19). Za sekundarne cilje so bili statistični testi dvostranski, pri čemer je P < 0,05 veljal za pomembnega.

V tem preskušanju je bilo ugotovljeno neravnovesje umrljivosti med študijskimi skupinami. Domnevali so, da so smrtni primeri v skupini s piperacilinom/tazobaktamom povezani bolj z osnovnimi boleznimi kot s sočasno okužbo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

Porazdelitev

Vezava piperacilina in tazobaktama na beljakovine v plazmi je približno 30 %. Prisotnost druge učinkovine ne vpliva na vezavo piperacilina oziroma tazobaktama na beljakovine. Vezava presnovka tazobaktama na beljakovine je zanemarljiva.

Piperacilin in tazobaktam se obsežno porazdelita v tkiva in telesne tekočine, vključno s črevesno sluznico, žolčnikom, pljuči, žolčem in kostmi. Povprečna koncentracija v tkivih je na splošno od 50 do 100 % tiste v plazmi. Tako kot pri drugih penicilinih je porazdelitev v cerebrospinalno tekočino pri osebah brez vnetja možganske ovojnice majhna.

Biotransformacija

Piperacilin se presnovi v mikrobiološko malo aktiven dezetilni presnovek. Tazobaktam se presnovi v en sam presnovek, za katerega je bilo ugotovljeno, da je mikrobiološko neaktiven.

Izločanje

Piperacilin in tazobaktam se izločita skozi ledvice z glomerularno filtracijo in tubularno sekrecijo.

Piperacilin se hitro izloči kot nespremenjena snov; 68 % uporabljenega odmerka se pojavi v urinu. Tazobaktam in njegov presnovek se odstranita predvsem z izločanjem skozi ledvice; 80 % uporabljenega odmerka se pojavi v urinu nespremenjenega, preostanek pa kot edini presnovek.

Piperacilin, tazobaktam in dezetilpiperacilin 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.

Farmakokinetika piperacilina se zaradi tazobaktama ne spremeni bistveno. Kot kaže, piperacilin rahlo 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 %.

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

Pri hemodializi se odstrani od 30 do 50 % piperacilina/tazobaktama, dodatnih 5 % odmerka tazobaktama pa se odstrani v obliki presnovka tazobaktama. Pri peritonealni dializi se odstrani približno 6 % odmerka piperacilina in 21 % odmerka tazobaktama; pri čemer se do 18 % odmerka tazobaktama odstrani v obliki presnovka tazobaktama.

Pediatrična populacija

V populacijski farmakokinetični 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.

Starejši bolniki

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

Rasa

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Študije vpliva tazobaktama ali kombinacije piperacilin/tazobaktam na plodnost in razmnoževanje so pokazale, da se je po intraperitonealni aplikaciji pri podganah zmanjšalo število mladičev v leglu in

povečalo število plodov z zakasnelo osifikacijo ter nepravilnostmi reber, sočasno s toksičnimi učinki za mater. Plodnost F1 generacije in embrionalni razvoj F2 generacij nista bila prizadeta.

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

6.2 Inkompatibilnosti

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

Če je zdravilo Piperacilin/tazobaktam Qilu uporabljeno sočasno s kakšnim drugim antibiotikom (npr. z aminoglikozidi), je treba zdravilo dati ločeno. *In vitro* lahko mešanje betalaktamskih antibiotikov z aminoglikozidi povzroči bistveno inaktivacijo aminoglikozida.

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

Zaradi kemične nestabilnosti se zdravila Piperacilin/tazobaktam Qilu ne sme uporabljati z raztopinami, ki vsebujejo samo natrijev bikarbonat.

Zdravilo Piperacilin/tazobaktam Qilu ni kompatibilno z raztopino Ringerjevega laktata, Ringerjevega acetata, Ringerjevega acetat/malata in Hartmannovo raztopino.

Zdravila Piperacilin/tazobaktam Qilu se ne sme dodati krvnim pripravkom ali hidrolizatom albumina.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Rekonstituirana raztopina v viali

Kemična in fizikalna stabilnost pripravljene raztopine sta dokazani za 48 ur pri shranjevanju v hladilniku (2-8 °C) in 5 ur pri shranjevanju pri temperaturi 20-25 °C, če je rekonstitucija izvedena z enim od kompatibilnih topil za rekonstitucijo (glejte poglavje 6.6).

Rekonstituirana/razredčena raztopina za infundiranje

Kemična in fizikalna stabilnost pripravljene raztopine sta dokazani za 48 ur pri shranjevanju v hladilniku (2-8 °C) in 6 ur pri shranjevanju pri temperaturi 20-25 °C, če je rekonstitucija izvedena z enim od kompatibilnih topil za rekonstitucijo (glejte poglavje 6.6).

Z mikrobiološkega stališča je treba rekonstituirano in razredčeno raztopino uporabiti takoj.

Če se raztopine ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pripravljene raztopine odgovoren uporabnik sam in naj običajno ne bi presegli 24 ur pri temperaturi 2-8 °C, razen če je bila rekonstitucija/redčenje izvedeno v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebni posebni pogoji.

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

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

50-ml steklena viala z zamaškom iz bromobutilne gume in kombinirano aluminijasto plastično zaporko.

Velikosti pakiranja: 1, 5, 10, 12, 25 ali 50 vial v kartonski škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Rekonstitucijo in redčenje zdravila je treba izvesti v aseptičnih pogojih. Pred dajanjem je treba pripravljeno raztopino vizualno pregledati, da ne vsebuje trdnih delcev in ni spremenjene barve, in jo uporabiti le, če je bistra in brez trdnih delcev.

Priprava raztopine za infundiranje

Raztopino za infundiranje pripravite tako, da v vialo s praškom dodate volumen vehikla, ki je naveden v spodnji preglednici. Za pripravo uporabite enega od kompatibilnih vehiklov. 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	Približna koncentracija po pripravi/rekonstituciji
4 g/0,5 g (4 g piperacilina in 0,5 g tazobaktama)	20 ml	193,2 mg/ml (vsebuje 171,7 mg/ml piperacilina in 21,5 mg/ml tazobaktama)

* Kompatibilni vehikli za pripravo (rekonstitucijo):

- 0,9 % (9 mg/ml) raztopina natrijevega klorida za injekcije
- sterilna voda za injekcije⁽¹⁾
- 5 % (50 mg/ml) raztopina glukoze za infundiranje

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

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

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

- 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injekcije
- 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze za infundiranje
- 6 % (60 mg/ml) raztopino dekstrana v 0,9 % (9 mg/ml) raztopini natrijevega klorida

Sočasna uporaba z aminoglikozidi

Zaradi *in vitro* inaktivacije aminoglikozida z betalaktamskimi antibiotiki je priporočljivo, da se zdravilo Piperacilin/tazobaktam Qilu in aminoglikozid dajeta ločeno. Kadar je indicirano sočasno zdravljenje z aminoglikozidi je treba zdravilo Piperacilin/tazobaktam Qilu in aminoglikozid rekonstituirati in redčiti ločeno.

Za inkompatibilnosti glejte poglavje 6.2.

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

Samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno raztopino zavržite.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

QILU PHARMA SPAIN S.L.
Paseo de la Castellana 40 planta 8
28046 - Madrid
Španija

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

H/24/03077/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27.2.2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

3. 6. 2026