

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Piperacilin/tazobaktam Actavis 2 g/0,25 g

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

Ena viala vsebuje 108 mg natrija, kar ustreza 4,7 mmol.

Piperacilin/tazobaktam Actavis 4 g/0,5 g

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

Ena viala vsebuje 216 mg natrija, kar ustreza 9,4 mmol.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za infundiranje

Bel ali skoraj bel prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

Odrasli in mladostniki

- Huda pljučnica, vključno z bolnišnično pridobljeno ali ventilacijsko pljučnico
- Zapletene okužbe sečil (vključno s pielonefritisom)
- Zapletene intraabdominalne okužbe
- Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv (vključno z okužbami diabetičnega stopala)

Zdravljenje bolnikov z bakteriemijo, povezano s katero od navedenih okužb, ali če obstaja sum, da je povezana s katero od njih.

Zdravilo Piperacilin/tazobaktam Actavis se lahko uporablja za zdravljenje nevtropeničnih bolnikov z zvišano telesno temperaturo, če obstaja sum, da je vzrok zvišane temperature bakterijska okužba.

Otroci od 2. do 12. leta starosti

- Zapletene intraabdominalne okužbe

Zdravilo Piperacilin/tazobaktam Actavis se lahko uporablja za zdravljenje nevtropeničnih otrok z zvišano telesno temperaturo, če obstaja sum, da je vzrok zvišane temperature bakterijska okužba.

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek in pogostnost uporabe zdravila Piperacilin/tazobaktam Actavis sta odvisna od izrazitosti in mesta okužbe ter pričakovanih patogenov.

Odrasli in mladostniki

Okužbe

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

V primeru bolnišnične pljučnice in bakterijskih okužb pri nevtropeničnih bolnikih je priporočeni odmerek 4 g piperacilina/0,5 g tazobaktama na 6 ur. To shemo je mogoče uporabiti tudi za zdravljenje bolnikov z drugimi indiciranimi okužbami, če so zelo hude.

Naslednja preglednica povzema pogostnost zdravljenja in priporočene odmerke za odrasle in mladostnike po indikaciji ali stanju:

Pogostnost zdravljenja	Piperacilin/tazobaktam Actavis 4 g/0,5 g
Na 6 ur	Huda pljučnica
	Nevtropenični odrasli z zvišano telesno temperaturo, če obstaja sum, da je vzrok zvišane temperature bakterijska okužba.
Na 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 takole (vse bolnike je treba natančno kontrolirati glede znakov toksičnosti zdravila; odmerek in odmerni interval je treba ustrezno prilagoditi):

Očistek kreatinina (ml/min)	Piperacilin/tazobaktam Actavis (priporočeni odmerek)
> 40	Prilagoditev odmerka ni potrebna
20-40	Največji predlagani odmerek: 4 g/0,5 g na 8 ur
< 20	Največji predlagani odmerek: 4 g/0,5 g na 12 ur

Pri bolnikih na hemodializi je treba upoštevati, da hemodializa v 4 urah odstrani od 30 do 50 % piperacilina, zato morajo bolniki po vsaki opravljeni dializi prejeti en dodaten odmerek 2 g/0,25 g piperacilina/tazobaktama.

Okvara jeter

Prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Odmerek pri starejših bolnikih

Starejšim bolnikom z normalnim delovanjem ledvic ali očistkom kreatinina nad 40 ml/min odmerka ni

treba prilagoditi.

Pediatrična populacija (starost od 2 do 12 let)

Okužbe

Naslednja preglednica povzema pogostnost zdravljenja in odmerek na telesno maso pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 do 12 let, glede na indikacijo ali stanje:

Odmerek na telesno maso in pogostnost zdravljenja	Indikacija/stanje
80 mg piperacilina/10 mg tazobaktama na kilogram telesne mase na 6 ur	Nevtropenični otroci z zvišano telesno temperaturo, če obstaja sum, da je vzrok zvišane temperature bakterijska okužba*
100 mg piperacilina/12,5 mg tazobaktama na kilogram telesne mase na 8 ur	Zapletene intraabdominalne okužbe*

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

Okvara ledvic

Intravenski odmerek je treba prilagoditi stopnji dejanske okvare ledvic takole (vse bolnike je treba natančno kontrolirati glede znakov toksičnosti zdravila; odmerek in odmerni interval je treba ustrezno prilagoditi):

Očistek kreatinina (ml/min)	Piperacilin/tazobaktam Actavis (priporočeni odmerek)
> 50	Prilagoditev odmerka ni potrebna
≤ 50	70 mg piperacilina/8,75 mg tazobaktama/kg na 8 ur.

Otrokom na hemodializi je treba po vsaki opravljeni dializi dati en dodaten odmerek 40 mg piperacilina/5 mg tazobaktama/kg telesne mase.

Uporaba pri otrocih, mlajših od 2 let

Varnost in učinkovitost zdravila Piperacilin/tazobaktam Actavis pri otrocih v starosti od 0 do 2 leti nista ugotovljeni.

Podatkov iz kontroliranih kliničnih študij ni na voljo.

Trajanje zdravljenja

Običajno trajanje zdravljenja je pri večini indikacij od 5 do 14 dni. Vendar mora biti trajanje zdravljenja odvisno od tega, kako huda je okužba, od patogena/patogenov in od bolnikovega kliničnega in bakteriološkega napredka.

Način uporabe

Zdravilo Piperacilin/tazobaktam Actavis 2 g / 0,25 g se daje v intravenski infuziji (30 minut).

Zdravilo Piperacilin/tazobaktam Actavis 4 g / 0,5 g se daje v intravenski infuziji (30 minut).

Za navodila za rekonstitucijo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za učinkovini ali katero koli drugo penicilinsko protibakterijsko zdravilo ali na katero koli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1.

Anamneza hude akutne alergijske reakcije na katero koli drugo betalaktamsko učinkovino (npr. cefalosporin, monobaktam ali karbapenem).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Izbira kombinacije piperacilin/tazobaktam za zdravljenje posameznega bolnika mora upoštevati ustreznost uporabe širokospektralnega polsintetičnega penicilina na podlagi dejavnikov, kot so izrazitost okužbe in prevalenca odpornosti na druga primerna protibakterijska zdravila.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Piperacilin/tazobaktam Actavis 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 bili opisani primeri 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 prekinitev uporabe antibiotika; potrebni so lahko uporaba adrenalina in drugi nujni ukrepi.

Zdravljenje z zdravilom Piperacilin/tazobaktam Actavis 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 z zdravilom Piperacilin/tazobaktam Actavis.

Z antibiotiki povzročeni psevdomembranski kolitis se lahko pokaže s hudo, trdovratno drisko, ki je lahko smrtno nevarna. Simptomi psevdomembranskega kolitisa se lahko pojavijo med protibakterijskim zdravljenjem ali po njem. V takšnih primerih je treba uporabo zdravila Piperacilin/tazobaktam Actavis prekiniti.

Zdravljenje z zdravilom Piperacilin/tazobaktam Actavis lahko povzroči pojav odpornih organizmov, ki lahko povzročijo superinfekcije.

Nekaterim bolnikom, ki so dobivali 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 zlasti med dolgotrajnejšim zdravljenjem. Zato je treba redno spremljati hematopoetsko delovanje.

Tako kot velja za vse druge peniciline, se lahko v primeru uporabe velikih odmerkov pojavijo nevrološki zapleti (konvulzije), zlasti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic.

Ena viala zdravila Piperacilin/tazobaktam Actavis 2 g/0,25 g vsebuje 4,7 mmol (108 mg) natrija. Ena viala zdravila Piperacilin/tazobaktam Actavis 4 g/0,5 g vsebuje 9,4 mmol (216 mg) natrija. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Bolnikom z majhno rezervo kalija in bolnikom, sočasno zdravljenim z zdravili, ki lahko znižajo nivo

kalija, se lahko pojavi hipokaliemija; takšnim bolnikom je priporočljivo redno kontrolirati elektrolite.

Ledvična okvara

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 uporabe je treba prilagoditi stopnji okvare ledvic (glejte poglavje 4.2).

Pri sekundarni analizi, kjer so uporabili podatke velikega multicentričnega, randomiziranega kontroliranega preskušanja, ko je bila stopnja glomerularne filtracije (GFR) raziskana 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. Ta sekundarna analiza je zaključila, da je piperacilin/tazobaktam povzročil zakasnelo okrevanje ledvic pri teh bolnikih.

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

Pomožna(e) snov(i)

Natrij

Piperacilin/tazobaktam Actavis 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 Actavis 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.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Nedepolarizirajoči mišični relaksanti

Ob sočasni uporabi z vekuronijem je piperacilin podaljšal živčnomišično blokado, povzročeno z vekuronijem. Zaradi podobnega mehanizma delovanja je mogoče pričakovati, da lahko piperacilin podaljša živčnomišično blokado, povzročeno s katerim koli nedepolarizirajočim mišičnim relaksantom.

Peroralni antikoagulansi

Med sočasno uporabo heparina, peroralnih antikoagulantov in drugih snovi, ki lahko vplivajo na koagulacijo krvi, vključno z delovanjem trombocitov, so potrebni pogostejši testi koagulacije in redna kontrola.

Metotreksat

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

Probenecid

Tako kot velja za druge peniciline, tudi sočasna uporaba probenecida in piperacilina/tazobaktama podaljša razpolovni čas in zmanjša ledvični očistek obeh učinkovin, piperacilina in tazobaktama, a njune največje plazemske koncentracije ne spremeni.

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 z aminoglikozidi glejte poglavji 6.2 in 6.6.

Vankomicin

Med kombinacijo piperacilin/tazobaktam in vankomicinom niso ugotovili farmakokinetičnih medsebojnih delovanj.

V študijah so zaznali povečano pojavnost akutne poškodbe ledvic pri bolnikih, ki so sočasno jemali piperacilin/tazobaktam in vankomicin v primerjavi s samo vankomicinom (glejte poglavje 4.4). V nekaterih od teh študij so poročali, da je interakcija odvisna od odmerka vankomicina.

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 z zdravilom Piperacilin/tazobaktam Actavis uporabljati encimske metode merjenja glukoze v urinu.

Številne kemične metode merjenja beljakovin v urinu lahko dajo lažno pozitivne rezultate. Na določanje beljakovin s testnimi trakovi zdravilo ne vpliva.

Direktni Coombsov test je lahko pozitiven.

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Piperacilin/tazobaktam Actavis, lahko testi Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA dajo lažno pozitivne rezultate. Pri EIA-testu Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* so opisane navzkrižne reakcije z neaspergilusnimi polisaharidi in polifuranozami.

Zato je treba pozitivne izvide zgoraj navedenih preizkusov pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Piperacilin/tazobaktam Actavis 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 ob odmerkih toksičnih za matere, pokazale toksične učinke na razvoj, ne pa dokazov o teratogenosti (glejte poglavje 5.3).

Piperacilin in tazobaktam prehajata skozi placento. Kombinacijo piperacilin/tazobaktam naj bi med nosečnostjo uporabljali le, če je jasno indicirana, tj. le če pričakovana korist odtehta možna tveganja za nosečnico in plod.

Dojenje

Piperacilin se pri človeku v majhni koncentraciji izloča v materinem mleku; koncentracija tazobaktama v materinem mleku ni raziskana. Doječe matere smejo to zdravilo prejemati le, če pričakovane koristi odtehtajo možna tveganja za žensko in otroka.

Plodnost

Študija plodnosti, opravljena na 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 opisani neželeni učinki (pojavijo se pri 1 do 10 od 100 bolnikov) so driska, bruhanje, navzea in izpuščaj.

V naslednji preglednici so neželeni učinki navedeni po organskih sistemih in s prednostnimi izrazi po MedDRA. Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)	Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)
Infekcijske in parazitske bolezni		okužba s kandido*		psevdo-membranski 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			
Bolezni živčevja		glavobol			
Žilne bolezni			hipotenzija, tromboflebitis, flebitis, zardevanje		

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				epistaksa	eozinofilna pljučnica
Bolezni prebavil	driska	bolečina v trebuhu, bruhanje, zaprtost, navzea, dispepsija		stomatitis	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov					hepatitis*, zlatenica
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj, srbenje	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		povečanje koncentracije alanin amino-transferaze, povečanje koncentracije aspartat amino-transferaze, zmanjšanje koncentracije celokupnih beljakovin, zmanjšanje koncentracije krvnega albumina, pozitiven direktni Coombsov test, povečanje koncentracije kreatinina v krvi, povečanje koncentracije alkalna fosfataza v krvi, povečanje koncentracije sečnina v krvi, podaljšanje aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa	zmanjšana koncentracija glukoze v krvi, povečana koncentracija bilirubina v krvi, podaljšan protrobinski čas		podaljšan čas krvavitve, povečanje koncentracije gama glutamil transferaze
------------------	--	--	--	--	--

* Neželeni učinki ugotovljeni v obdobju trženja.

Pri bolnikih s cistično fibrozo sta se med zdravljenjem s piperacilinom pogosteje pojavila zvišana telesna temperatura in izpuščaj.

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 bili opisani primeri prevelikega odmerjanja piperacilina/tazobaktama. Večina opisanih učinkov, vključno z navezo, bruhanjem in drisko, je bila zabeleženih tudi med uporabo običajno priporočenega odmerka. Če so intravensko uporabljeni večji odmerki od priporočenih, se bolnikom lahko pojavijo živčnomišična vzdražljivost ali konvulzije (še zlasti bolnikom z odpovedjo ledvic).

Zdravljenje

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

Zdravljenje mora biti podporno in simptomatsko, upošteva 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: J01C R05

Mehanizem delovanja

Piperacilin, širokospektralni pilsintetični penicilin, deluje baktericidno, ker zavre sintezo septumov in celične stene.

Tazobaktam, betalaktam, po zgradbi soroden penicilinom, je zaviralec betalaktamaz, ki pogosto povzročijo odpornost proti penicilinom in cefalosporinom, ne zavira pa encimov AmpC ali metalo-betalaktamaz. Tazobaktam širi antibiotični spekter piperacilina, tako da zajame številne bakterije, ki izdelujejo betalaktamazo in so pridobile odpornost proti samemu piperacilinu.

Razmerje farmakokinetika/farmakodinamika

Čas nad minimalno inhibicijsko koncentracijo ($t > MIC$) velja za glavno farmakodinamsko determinanto učinkovitosti piperacilina.

Mehanizem odpornosti

Glavna mehanizma odpornosti proti piperacilinu/tazobaktamu sta:

- Inaktivacija piperacilinske sestavine z betalaktamazami, ki jih tazobaktam ne zavre: betalaktamaze v molekularnih razredih B, C in D. Poleg tega tazobaktam ne ščiti pred betalaktamazami razširjenega spektra (ESBL – *extended-spectrum beta-lactamases*) v molekularnih razredih encimskih skupin A in D.
- Sprememba beljakovin, ki vežejo penicilin (PBP – *penicillin-binding proteins*), ki povzroči zmanjšanje afinitete piperacilina za tarčno molekulo v bakterijah.

Poleg tega lahko odpornost proti kombinaciji piperacilin/tazobaktam, zlasti pri gramnegativnih bakterijah, povzroči ali pripomorejo k spremembi v permeabilnosti bakterijske membrane ter ekspresija iztočnih

črpalk za več zdravil.

Mejne vrednosti

Klinične mejne vrednosti MIC za piperacilin/tazobaktam po EUCAST (2009-12-02, v 1). Za testiranje občutljivosti je koncentracija tazobaktama fiksirana na 4 mg/l.	
Patogen	Z vrsto povezane mejne vrednosti (Občutljivost ≤/Rezistenca >)
<i>Enterobacteriaceae</i>	8/16
<i>Pseudomonas</i>	16/16
Gramnegativni in grampozitivni anaerobi	8/16
Mejne vrednosti, nepovezane z vrsto	4/16

Na občutljivost streptokokov se sklepa po njihovi občutljivosti za penicilin.

Na občutljivost stafilokokov se sklepa po njihovi občutljivosti za oksacilin.

Občutljivost

Prevalenca pridobljene rezistence pri izbrani vrsti se lahko spreminja geografsko in s časom, zato je zaželeno, da dobite lokalne podatke o rezistenci mikroorganizmov, še posebej pri zdravljenju hudih okužb. Treba je poiskati nasvet strokovnjaka, če je lokalna prevalenca odpornosti takšna, da je uporabnost tega zdravila vsaj pri nekaterih vrstah okužb vprašljiva.

Razvrstitev relevantnih vrst glede na občutljivost za piperacilin/tazobaktam
NA SPLOŠNO OBČUTLJIVE VRSTE
<u>Aerobni grampozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , občutljiv za meticilin ^L <i>Staphylococcus</i> species, koagulaza-negativen, občutljiv za meticilin <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptokoki skupine B</i>
<u>Aerobni gramnegativni mikroorganizmi</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenza</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Anaerobni grampozitivni mikroorganizmi</u> <i>Clostridium</i> species <i>Eubacterium</i> species <i>Peptostreptococcus</i> species
<u>Anaerobni gramnegativni mikroorganizmi</u> Skupina <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium</i> species <i>Porphyromonas</i> species <i>Prevotella</i> species
VRSTE, PRI KATERIH JE LAHKO PROBLEM PRIDOBLJENA ODPORNOST

<u>Aerobni grampozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecium</i> ^{§,+} <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Skupina Streptococcus viridans</i>
<u>Aerobni gramnegativni mikroorganizmi</u> [§] <i>Acinetobacter baumannii</i> [§] <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter species</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia ssp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia species</i>
INHERENTNO ODPORNI ORGANIZMI
<u>Aerobni grampozitivni mikroorganizmi</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Aerobni gramnegativni mikroorganizmi</u> <i>Legionella species</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^{+,§}
<u>Drugi mikroorganizmi</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
[§] Vrste, ki kažejo naravno srednjo (intermediarno) občutljivost. ⁺ Vrste, pri katerih je bil na enem ali več območjih/državah/regijah EU opažen velik delež odpornosti (več kot 50 %). [‡] Vsi proti meticilinu odporni stafilokoki so odporni tudi proti piperacilinu/tazobaktamu.

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

Oba, piperacilin in tazobaktam, sta približno 30 % vezana na beljakovine v plazmi. Prisotnost druge učinkovine ne vpliva na vezavo piperacilina ali 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 mening majhna.

Biotransformacija

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

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 v žolču.

Po enkratnem in večkratnih odmerkih piperacilina/tazobaktama pri zdravih prostovoljcih sta plazemska razpolovna časa piperacilina in tazobaktama segala od 0,7 do 1,2 ure. Odmerek ali trajanje infundiranja nanju nista vplivala. Eliminacijska razpolovna časa piperacilina in tazobaktama se z zmanjševanjem ledvičnega očistka podaljšujeta.

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

Posebne skupine bolnikov

Razpolovni čas piperacilina je pri bolnikih s cirozo jeter približno 25 % daljši, razpolovni čas tazobaktama pa približno 18 % daljši kot pri zdravih osebah.

Razpolovni čas piperacilina in tazobaktama se z zmanjševanjem očistka kreatinina podaljšuje. Če je očistek kreatinina manjši od 20 ml/min, se v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic razpolovni čas piperacilina podvoji, razpolovni čas tazobaktama pa početrji.

Hemodializa odstrani od 30 do 50 % piperacilina/tazobaktama, dodatnih 5 % odmerka tazobaktama pa se odstrani kot presnovek tazobaktama. Peritonealna dializa odstrani približno 6 % odmerka piperacilina in 21 % odmerka tazobaktam; do 18 % odmerka tazobaktama se odstrani kot presnovek tazobaktama.

Pediatrska populacija

V populacijski farmakokinetični analizi je bil ocenjen očistek pri otrocih od 9. meseca do 12. leta starosti primerljiv očistku pri odraslih; populacijsko povprečje (standardna napaka) je bilo 5,64 (0,34) ml/min/kg. Ocenjeni očistek piperacilina pri otrocih, starih od 2 do 9 mesecev, je 80 % te vrednosti. Populacijsko povprečje (standardna napaka) volumna porazdelitve piperacilina je 0,243 (0,011) l/kg in ni odvisno od starosti.

Starejši bolniki

Pri starejših je bil povprečni razpolovni čas piperacilina v primerjavi z mlajšimi osebami 32 % daljši, tazobaktama pa 55 % daljši. Ta razlika je morda posledica s starostjo povezanih sprememb očistka kreatinina.

Rasa

Med zdravimi prostovoljci azijskega porekla (n = 9) in belci (n = 9), ki so prejeli en sam odmerek 4 g/0,5 g odmerek niso ugotovili razlik v farmakokinetiki piperacilina ali tazobaktama.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in

genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študij kancerogenosti s kombinacijo piperacilin/tazobaktam niso izvedli.

Študija plodnosti in splošne sposobnosti razmnoževanja pri podganah z intraperitonealno uporabo tazobaktama ali kombinacije piperacilin/tazobaktam je, obenem s toksičnostjo za matere, pokazala manjšo velikost legel ter več plodov z zapoznelo osifikacijo in spremembami reber. Plodnost generacije F1 in razvoj zarodkov generacije F2 nista bila prizadeta.

V študijah teratogenosti pri miših in podganah je intravenska uporaba tazobaktama ali kombinacije piperacilin/tazobaktam pri podganah v odmerkih, toksičnih za matere, povzročila rahlo zmanjšanje telesne mase plodov, ne pa teratogenih učinkov.

Po intraperitonealni uporabi tazobaktama ali kombinacije piperacilin/tazobaktam pri podganah je bil poleg pojava toksičnih učinkov za mater prizadet peri- in postnatalni razvoj (manjša telesna masa mladičev, več mrtvorojenih, 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 Actavis 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 Actavis se v injekcijski brizgi ali infuzijski steklenici ne sme mešati z drugimi snovmi, ker kompatibilnost ni ugotovljena.

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

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

Zdravila Piperacilin/tazobaktam Actavis se ne sme dodati krvnim izdelkom ali albuminskim hidrolizatom.

6.3 Rok uporabnosti

Viala pred odprtjem: 2 leti

Po rekonstituciji (in razredčenju):

Rekonstituirano in/ali razredčeno zdravilo Piperacilin/tazobaktam Actavis je treba uporabiti takoj.

Z mikrobiološkega stališča je zdravilo treba uporabiti takoj.

Neporabljeno raztopino je treba zavreči.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Neodprto: Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega in razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Piperacilin/tazobaktam Actavis 2 g/0,25 g

30-ml viala iz prozornega stekla, zaprte s sivim zamaškom iz bromobutilne gume in zapečatene z vijolično snemno zaporo iz PP/Al.

Velikosti pakiranja: 1 in 12 vial na škatlo.

Piperacilin/tazobaktam Actavis 4 g/0,5 g

48-ml viala iz prozornega stekla, zaprte s sivim zamaškom iz bromobutilne gume in zapečatene z rdečo snemno zaporo iz PP/Al.

Velikosti pakiranja: 1 in 12 vial na škatlo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Priprava in razredčenje morata biti opravljena v aseptičnih pogojih. Raztopino je treba pred uporabo pregledati in se prepričati, da ne vsebuje delcev in da ni spremenjene barve. Raztopino se sme uporabiti le v primeru, da je bistra in brez delcev.

Intravenska uporaba

Vsako vialo pripravite s količino topila, prikazano v spodnji preglednici; za pripravo uporabite enega od kompatibilnih topil. Vrtite, dokler se 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	Količina topila*, ki jo je treba dodati viali
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

* Kompatibilna topila za rekonstitucijo:

- 0,9 % (9 mg/ml) raztopina natrijevega klorida za injiciranje
- sterilna voda za injekcije
- 5 % glukoza
- raztopina 5 % glukoze v 0,9 % (9 mg/ml) natrijevem kloridu

Rekonstituirano raztopino je mogoče dodatno razredčiti na želeno količino (npr. 50 ml do 150 ml) z enim od naslednjih kompatibilnih topil:

- 0,9 % (9 mg/ml) raztopina natrijevega klorida za injiciranje
- sterilna voda za injekcije
- 5 % glukoza
- raztopina 5 % glukoze v 0,9 % (9 mg/ml) natrijevem kloridu
- 6 % dekstran v 0,9 % natrijevem kloridu

Za inkompatibilnosti glejte poglavje 6.2.

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

Samo za enkratno uporabo. Neuporabljen raztopino zavrzite.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Actavis Group PTC ehf, Reykjavíkurvegi 76-78, 220 Hafnarfjörður, Islandija

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

H/10/01258/001 (2g/0,25g; 1 viala)

H/10/01258/002 (2g/0,25g; 12 vial)

H/10/01258/003 (4g/0,5g; 1 viala)

H/10/01258/004 (4g/0,5g; 12 vial)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 09.08.2010

Datum zadnjega podaljšanja: 05.01.2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

05.11.2020