

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Piperacilin/tazobaktam PharmaSwiss 4 g/0,5 g prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

Bel do belkast prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Kombinacija piperacilina in tazobaktama je indicirana za zdravljenje zmernih do hudih sistemskih in/ali lokalnih bakterijskih okužb, povzročenih z bakterijami, ki tvorijo laktamazo beta, oziroma s sumom na okužbo s temi bakterijami, in sicer:

Odrasli, mladostniki in starejši

V bolnišničnem okolju pridobljena pljučnica

Zapletene okužbe sečil (vključno s pielonefritisom)

Okužbe v trebušni votlini

Okužbe kože in mehkih tkiv

Bakterijske okužbe pri odraslih bolnikih z nevtropenijo

Otroci, stari od 2 do 12 let

Bakterijske okužbe pri otrocih z nevtropenijo

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno rabo protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Kombinacija piperacilina in tazobaktama se daje v obliki počasne intravenske injekcije (čas injiciranja vsaj 3 – 5 minut) ali v obliki počasne intravenske infuzije (čas infundiranja 20 – 30 minut).

Pripravljen raztopino se sme uporabiti le, če je bistra in ne vsebuje delcev.

Navodila za pripravo raztopine so navedena v poglavju 6.6.

Pri zdravljenju mešanih okužb, ki jih povzročajo bakterije, občutljive na piperacilin, in bakterije, občutljive na kombinacijo piperacilina in tazobaktama, ki tvorijo laktamazo beta, običajno zdravljenje z dodatnimi antibiotiki ni potrebno.

Pri bolnikih s pljučnico, pridobljeno v bolnišničnem okolju, in pri okužbah pri nevtropeničnih bolnikih se kombinacija piperacilina in tazobaktama lahko uporablja v kombinaciji z aminoglikozidnim antibiotikom.

Če je pri uporabi kombinacije piperacilina in tazobaktama potrebna tudi uporaba aminoglikozida, je treba tako kombinacijo piperacilina in tazobaktama kot aminoglikozidni antibiotik uporabiti v polnih terapevtskih odmerkih.

Pri nevtropeničnih bolnikih z znaki okužbe (npr. povišana telesna temperatura) je treba nemudoma uvesti izkustveno antibiotično zdravljenje, še preden so na voljo rezultati laboratorijskih preiskav.

Odrasli in otroci, stari več kot 12 let, z normalnim delovanjem ledvic

Običajni odmerek za odrasle in otroke nad 12 let je 4 g piperacilina/0,5 g tazobaktama na vsakih 8 ur.

Celotni dnevni odmerek kombinacije piperacilina in tazobaktama je odvisen od resnosti in mesta okužbe, ter se lahko giblje od 2 g piperacilina/0,25 g tazobaktama do 4 g piperacilina/0,5 g tazobaktama na vsakih 6 do 8 ur.

V primeru nevtropenije je priporočeni odmerek 4 g piperacilina/0,5 g tazobaktama na vsakih 6 ur v kombinaciji z aminoglikozidom.

Starostniki z normalnim delovanjem ledvic

Uporabljajo se lahko enaki odmerki kombinacije piperacilina in tazobaktama kot pri odraslih, razen v primeru okvare ledvic (glejte spodaj):

Odrasli, starostniki in otroci (nad 40 kg telesne mase, ki prejemajo odmerek za odrasle) z okvarjenim delovanjem ledvic

Pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem je intravenski odmerek treba prilagoditi dejanski stopnji okvare ledvic. Priporočeni dnevni odmerki so sledeči:

kreatininski očistek (ml/min)	priporočeni odmerek piperacilina in tazobaktama	
	skupni	deljen na enkratne odmerke
20 - 80	12 g piperacilina/1,5 g tazobaktama na dan	4 g piperacilina/0,5 g tazobaktama na vsakih 8 ur
< 20	8 g piperacilina/1 g tazobaktama na dan	4 g piperacilina/0,5 g tazobaktama na vsakih 12 ur

Pri bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo, znaša največji dnevni odmerek 8 g piperacilina/1 g tazobaktama. Dodatno pa morajo po vsaki opravljeni dializi prejeti en dodatni odmerek 2 g piperacilina/0,25 g tazobaktama, saj se pri hemodializi v 4 urah odstrani od 30 % do 50 % piperacilina.

Za prilagajanje odmerka pri bolnikih z ledvičnim in jetrnim popuščanjem kot dodatno vodilo služijo meritve serumskih koncentracij piperacilina in tazobaktama.

Otroci, stari od 2 do 12 let z normalnim delovanjem ledvic

Kombinacija piperacilina in tazobaktama je priporočena samo pri otrocih z nevtropenijo.

Nevtropenija

Pri otrocih, ki tehtajo manj kot 40 kg, je odmerek potrebno prilagoditi na 90 mg na kilogram telesne mase (80 mg piperacilina/10 mg tazobaktama na kg telesne mase) vsakih 6 ur v kombinaciji z aminoglikozidom, vendar ne smejo prejeti odmerka, večjega od 4 g piperacilina/0,5 g tazobaktama na vsakih 6 ur.

Ledvično popuščanje pri otrocih, starih od 2 do 12 let (ali s telesno maso, manjšo od 40 kg)

Pri otrocih z ledvičnim popuščanjem je intravenski odmerek zdravila potrebno prilagoditi glede na dejansko stopnjo okvare ledvic, in sicer:

kreatininski očistek (ml/min)	priporočeni odmerek piperacilina/ tazobaktama	pogostnost odmerjanja	največji dnevni odmerek
≥ 40	prilagajanje odmerka ni potrebno		
20 – 39	90 mg (80 mg piperacilina/10 mg tazobaktama) na kg	na vsakih 8 ur	12 g piperacilina/1,5 g tazobaktama na dan
< 20	90 mg (80 mg piperacilina/10 mg tazobaktama) na kg	na vsakih 12 ur	8 g piperacilina/1 g tazobaktama na dan

Pri otrocih, ki tehtajo < 50 kg in se zdravijo s hemodializo, je priporočeni odmerek 45 mg (40 mg piperacilina/5 mg tazobaktama) na kg telesne mase na vsakih 8 ur.

Zgoraj navedene prilagoditve odmerkov so zgolj približki. Vsakega bolnika posebej je potrebno spremljati glede znakov toksičnosti zdravila in ustrezno prilagoditi odmerek in interval odmerjanja.

Otroci, mlajši od 2 let

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti, kombinacija piperacilina in tazobaktama ni priporočljiva za uporabo pri otrocih, mlajših od 2 let.

Okvara jeter

Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Trajanje zdravljenja

Trajanje zdravljenja je odvisno od resnosti okužbe in razvoja kliničnega ter bakteriološkega stanja pri bolniku.

Pri akutnih okužbah mora zdravljenje s kombinacijo piperacilina in tazobaktama trajati še vsaj 48 ur po tem, ko klinični simptomi ali povišana telesna temperatura izzvenijo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za piperacilin, katerikoli drugi betalaktamski antibiotik, za tazobaktam ali katerikoli zaviralec laktamaze beta.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opozorila

Pri bolnikih, ki so se zdravili s penicilini, vključno s kombinacijo piperacilina in tazobaktama, so poročali o pojavu hudih in včasih usodnih preobčutljivostnih reakcij (anafilaktične/anafilaktoidne reakcije (vključno s šokom)). Pojav teh reakcij je verjetnejši pri osebah z občutljivostjo na več alergenov v anamnezi.

Poročali so o bolnikih z anamnezo preobčutljivosti na peniciline, ki so doživeli hude preobčutljivostne reakcije pri zdravljenju s cefalosporinom.

V primeru pojava preobčutljivostne reakcije pri zdravljenju s kombinacijo piperacilina in tazobaktama je treba zdravljenje prekiniti. Pri hudih preobčutljivostnih reakcijah bo morda potrebno zdravljenje z adrenalinom ali uvedba drugih nujnih ukrepov.

Pred uvedbo zdravljenja s kombinacijo piperacilina in tazobaktama je treba skrbno preveriti morebiten predhoden pojav preobčutljivostnih reakcij na peniciline, cefalosporine in druge alergene.

V primeru pojava hude, trdovratne driske je treba upoštevati možnost pojava z antibiotiki povzročene psevdomembranskega kolitisa, ki je lahko življenjsko nevaren. Simptomi psevdomembranskega kolitisa se lahko pojavijo med zdravljenjem z antibiotiki ali po njem. V primeru pojava simptomov psevdomembranskega kolitisa je treba zdravljenje s kombinacijo piperacilina in tazobaktama nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Previdnostni ukrepi

Pojavita se lahko levkopenija in nevtropenija, še posebej pri dolgotrajnem zdravljenju. Zato je priporočljivo redno preverjati celotno krvno sliko.

V primeru dolgotrajnega zdravljenja je priporočljivo redno spremljati delovanje organskih sistemov, vključno z jetri in ledvicami.

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

Še posebej pri dolgotrajnem zdravljenju se lahko pojavijo odporni mikroorganizmi, ki lahko povzročijo superinfekcije. Za odkritje le-teh je potrebno spremljati mikrobiološko stanje in ob morebitnem odkritju ustrezno ukrepati.

Pri intravenski uporabi odmerkov, večjih od priporočenih, se pri bolniku lahko pojavi živčnomišična vzdražljivost ali konvulzije.

To zdravilo vsebuje 2,4 mmol (54 mg) natrija na gram piperacilina. To je treba upoštevati pri bolnikih, 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. Možen je pojav rahlega povišanja vrednosti pokazateljev jetrne funkcije.

Pri bolnikih s cistično fibrozo je bilo zdravljenje s piperacilinom povezano z večjo pojavnostjo povišane telesne temperature in izpuščaja (glejte tudi poglavje 4.8).

Kombinacije piperacilina in tazobaktama se pri otrocih, ki nimajo nevtropenije, ne sme uporabljati, dokler ne bo na voljo dovolj izkušenj.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Probenecid

Pri sočasni uporabi probenecida ter kombinacije piperacilina in tazobaktama se podaljša razpolovni čas in zmanjša ledvični očistek tako piperacilina kot tazobaktama, vendar pa se njune največje plazemske koncentracije ne spremenijo.

Antibiotiki

Pri sočasni uporabi s tobramicinom in vankomicinom pri zdravih prostovoljcih z normalnim delovanjem ledvic niso opazili nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je bil očistek tobramicina in gentamicina ob sočasni uporabi s kombinacijo piperacilina in tazobaktama povečan. Pri teh bolnikih mešanja kombinacije piperacilina in tazobaktama s tobramicinom in gentamicinom niso več dovolili.

Za dodatne informacije v zvezi z dajanjem kombinacije piperacilina in tazobaktama skupaj z aminoglikozidi glejte poglavje 6.2.

Antikoagulanti

Pri sočasnem zdravljenju s heparinom, peroralnimi antikoagulanti ali z drugimi zdravili, ki lahko vplivajo na sistem strjevanja krvi, vključno s funkcijo trombocitov, je treba pogosteje opravljati ustrezne teste strjevanja krvi.

Vekuronij

Piperacilin je pri sočasni uporabi z vekuronijem povzročil podaljšanje živčnomišične blokade, dosežene z vekuronijem. Ker ostali nedepolarizirajoči mišični relaksanti delujejo na podoben način, lahko pričakujemo, da bo piperacilin podaljšal živčnomišično blokado, doseženo s katerikoli nedepolarizirajočim mišičnim relaksantom. To je potrebno upoštevati v primeru, ko se kombinacija piperacilina in tazobaktama daje ob kirurškem posegu.

Metotreksat

Piperacilin lahko zmanjša izločanje metotreksata zato je treba pri takih bolnikih spremljati vrednosti metotreksata v serumu.

Vpliv na rezultate laboratorijskih preiskav

Pri jemanju kombinacije piperacilina in tazobaktama metoda za določanje vrednosti glukoze v urinu z redukcijo bakra lahko da lažno pozitivne rezultate. Priporočeno je določanje vrednosti glukoze v urinu s testi na osnovi encimske reakcije z glukozno oksidazo.

Pri bolnikih, ki se zdravijo s kombinacijo piperacilina in tazobaktama, 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 s kombinacijo piperacilina in tazobaktama, je treba zato pozitivne rezultate zgoraj navedenih testov vrednotiti previdno in potrditi z drugimi diagnostičnimi metodami.

4.6 Nosečnost in dojenje

Pri nosečnicah za piperacilin in tazobaktam v kombinaciji ali posamezno ni primernih in ustrezno nadzorovanih študij. Piperacilin in tazobaktam prehajata skozi placento. Zdravilo se lahko med nosečnostjo uporablja le, če je nujno potrebno.

Piperacilin se v majhnih koncentracijah izloča v materino mleko. Koncentracij tazobaktama v materinem mleku niso proučevali. Učinki na dojenega otroka niso znani. Zdravilo se lahko med dojenjem uporablja le, če je nujno potrebno. Pri dojenem otroku se lahko pojavijo driska in glivične okužbe sluznic, kakor tudi povečana občutljivost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

Kljub temu pa se lahko pojavijo neželeni učinki, ki lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji (glejte tudi poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so navedeni po pogostnosti in sicer: 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 $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje (pogostnost $\geq 1\%$ in $\leq 10\%$), so: driska, navzea, bruhanje in izpuščaj.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	občasni	superinfekcija s kandido
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	občasni	levkopenija, nevtropenija, trombocitopenija
	redki	anemija, krvavitve (vključno s purpuro, epistakso,

		podaljšan časom krvavitve), eozinofilija, hemolitična anemija
	zelo redki	agranulocitoza, pozitiven direkten Coombsov test, pancitopenija, podaljšan parcialni tromboplastinski čas, podaljšan protrombinski čas, trombocitemija
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivostne reakcije
	redki	anafilaktične/anafilaktoidne reakcije (vključno s šokom)
Presnovne in prehranske motnje	zelo redki	hipoalbuminemija, hipoglikemija, hipoproteinemija, hipokaliemija
Bolezni živčevja	občasni	glavobol, nespečnost
	redki	mišična šibkost, halucinacije, konvulzije
Žilne bolezni	občasni	hipotenzija, flebitis, tromboflebitis
	redki	zardevanje
Bolezni prebavil	pogosti	driska, navzea, bruhanje
	občasni	obstipacija, dispepsija, zlatenica, stomatitis
	redki	bolečine v trebuhu, psevdomembranski kolitis, suha usta
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni	zvišana raven alanin-aminotransferaze, zvišana raven aspartat-aminotransferaze
	redki	zvišana raven bilirubina, zvišana raven alkalne fosfataze v krvi, zvišana raven gama-glutamilttransferaze, hepatitis
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj, vključno z makulopapularnim izpuščajem
	občasni	srbenje, urtikarija, eritem
	redki	bulozni dermatitis, multififormni eritem, povečano znojenje, ekcem, eksantem
	zelo redki	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	redki	artralgija, mialgija
Bolezni sečil	občasni	zvišana raven kreatinina v krvi
	redki	intersticijski nefritis, odpoved ledvic
	zelo redki	zvišana raven sečnine v krvi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	občasni	povišana telesna temperatura, reakcija na mestu injiciranja
	redki	okorelost, utrujenost, edem

Pri dajanju visokih odmerkov betalaktamskih antibiotikov lahko pride do encefalopatij (nihanje zavesti, mioklonus in konvulzije), še posebej pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic.

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

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o primerih prevelikega odmerjanja kombinacije piperacilina in tazobaktama. O večini neželenih učinkov, ki so se pojavili po uporabi prevelikega odmerka, vključno z navzejo, bruhanjem in drisko, so poročali tudi pri uporabi priporočenih odmerkov. Pri intravenski uporabi odmerkov, večjih od priporočenih, se pri bolnikih lahko pojavi živčnomišična vzdražljivost ali konvulzije (še posebej pri bolnikih s popuščanjem ledvic).

Zdravljenje

V primeru uporabe prevelikega odmerka je treba zdravljenje s kombinacijo piperacilina in tazobaktama prekiniti.

Specifični antidot ni znan.

Uvesti je treba podporno in simptomatsko zdravljenje, v skladu s kliničnimi znaki pri bolniku. V nujnih primerih je potrebno uvesti vse zahtevane intenzivne zdravstvene ukrepe.

Prekomerne koncentracije piperacilina ali tazobaktama v serumu se lahko zmanjša s hemodializo, peritonealna dializa pa nima bistvenega vpliva na zmanjšanje količine zdravila v telesu (za podrobnejše informacije glejte poglavje 5.2).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Kombinacije penicilinov z zaviralci laktamaz beta

Oznaka ATC: J01CR05

Mehanizem delovanja

Piperacilin je širokospektralni pilsintetični penicilin, ki deluje baktericidno proti številnim po Gramu pozitivnim in po Gramu negativnim, aerobnim in anaerobnim bakterijam tako, da zavira sintezo septuma in celične stene. Tazobaktam, triazolilmetil sulfon penicilanske kisline, je močan zaviralec številnih laktamaz beta, še posebej plazmidno kodiranih encimov, ki pogosto povzročajo odpornost proti penicilinom in cefalosporinom, vključno s cefalosporini tretje generacije. Tazobaktam razširi antibiotični spekter piperacilina na številne bakterije, ki izločajo laktamaze beta, in so običajno odporne proti piperacilinu in drugim betalaktamskim antibiotikom. Kombinacija piperacilina in tazobaktama torej združuje lastnosti širokospektralnega antibiotika in zaviralca laktamaz beta.

Povezava med farmakokinetiko in farmakodinamiko

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

Mehanizem odpornosti

Prisotnost tazobaktama razširi spekter delovanja piperacilina na mikroorganizme, ki bi bili zaradi tvorbe laktamaze beta odporni na piperacilin in druge betalaktamske antibiotike. *In vitro* raziskave so pokazale, da pri po Gramu negativnih bakterijah tazobaktam nima velikega vpliva na indukcijo laktamaze beta tipa I. *In vitro* raziskave so pokazale tudi sinergistični učinek kombinacije piperacilina in tazobaktama z aminoglikozidi proti *Pseudomonas aeruginosa* in ostalim bakterijam, tudi tistim sevom, ki izločajo laktamazo beta.

Mejne vrednosti

Mejne vrednosti minimalnih inhibitornih koncentracij, ki ločujejo občutljive, srednje občutljive in odporne mikroorganizme, so definirane, kakor je navedeno spodaj:

EUCAST klinične mejne vrednosti minimalnih inhibitornih koncentracij iz leta 2008 (različica 1.2)

patogen	vrstno specifične mejne vrednosti ($S \leq / R >$) (za namene testiranja občutljivosti je koncentracija tazobaktama 4 mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	8/16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16/16
po Gramu negativni in po Gramu pozitivni anaerobi	8/16
<i>Staphylococcus</i>	

sevi občutljivi na meticilin	S
sevi odporni na meticilin	R
vrstno nespecifične mejne vrednosti	4/16

Pojavnost pridobljene odpornosti se lahko pri določenih vrstah geografsko in časovno spreminja, 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.

Običajno občutljivi mikroorganizmi

Aerobni, po Gramu pozitivni mikroorganizmi

Brevibacterium spp.
Enterococcus faecalis
Listeria monocytogenes
Staphylococcus spp. občutljiv na meticilin
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptokoki skupine B
Streptococcus spp.*

Aerobni, po Gramu negativni mikroorganizmi

Moraxella catarrhalis
Citrobacter koseri
*Haemophilus influenzae**
Haemophilus spp.
Proteus mirabilis
Salmonella spp.
Shigella spp.

Anaerobni, po Gramu pozitivni mikroorganizmi

Clostridium spp.
Eubacterium spp.
Peptococcus spp.
Peptostreptococcus spp.

Anaerobni, po Gramu negativni mikroorganizmi

*Bacteroides fragilis**
skupina *Bacteroides fragilis*
Fusobacterium spp.
Porphyromonas spp.
Prevotella spp.*

Vrste, pri katerih se lahko pojavi odpornost

Aerobni, po Gramu pozitivni mikroorganizmi

Staphylococcus aureus, občutljiv na meticilin
Staphylococcus epidermis, občutljiv za meticilin
Enterococcus avium (\$)
Enterococcus faecium (+ \$)
Propionibacterium acnes (\$)
skupina *Streptococcus viridans*

Aerobni, po Gramu negativni mikroorganizmi

Actinobacter spp. (+ \$)
Burkholderia cepacia
Citrobacter freundii
Enterobacter spp.
*Escherichia coli**
Klebsiella spp.
Proteus, indol pozitivni
*Pseudomonas aeruginosa**
Pseudomonas spp.*
Pseudomonas stutzeri (\$)
Serratia spp.

Anaerobni, po Gramu negativni mikroorganizmi

Bacteroides spp. *

Naravno odporni mikroorganizmi

Aerobni, po Gramu pozitivni mikroorganizmi

Corynebacterium jeikeium
Staphylococcus spp., odporen proti metilinu

Aerobni, po Gramu negativni mikroorganizmi

Legionella spp.
Stenotrophomonas maltophilia (+ \$)

Drugi

Mycoplasma spp.
Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Legionella spp.

* Klinična učinkovitost proti tem mikroorganizmom je bila dokazana za odobrene indikacije.

(\$) Vrste, ki so naravno srednje občutljive.

(+) Vrste, za katere je bil opažen visok delež odpornosti (več kot 50 %) v/na enem ali več področij/držav/regij v EU.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Največji koncentraciji piperacilina in tazobaktama v plazmi sta doseženi takoj po končani intravenski infuziji ali injekciji. Plazemske koncentracije piperacilina v kombinaciji s tazobaktamom so podobne koncentracijam, ko je piperacilin uporabljen sam v enakem odmerku.

Pri povečevanju odmerka kombinacije piperacilina in tazobaktama iz 2 g/0,25 g na 4 g/0,5 g je povečanje plazemskih koncentracij za približno 28 % večje od prenosorazmernega.

Vezava obeh, piperacilina in tazobaktama, na plazemske beljakovine je približno 20 % do 30 %. Piperacilin in tazobaktam pri vezavi na beljakovine ne vplivata drug na drugega. Vezava presnovka tazobaktama na beljakovine je zanemarljiva.

Porazdelitev piperacilina in tazobaktama v tkiva in telesne tekočine, vključno s črevesno sluznico, žolčnikom, pljuči, žolčem in kostmi, je obsežna.

Presnova

Piperacilin se presnovi v mikrobiološko manj aktiven desetil presnovkov. 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 % uporabljenega odmerka. Tazobaktam in njegov presnovek se izločata predvsem preko ledvic, pri čemer se 80 % uporabljenega 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 večkratnih odmerkov kombinacije piperacilina in tazobaktama plazemski razpolovni čas piperacilina in tazobaktama gibal v razponu od 0,7 do 1,2 ure. Na dolžino razpolovnega časa nista vplivali niti velikost odmerka niti trajanje infuzije. Razpolovni čas obeh učinkovin se podaljša z zmanjšanjem ledvičnega očistka.

Tazobaktam nima pomembnega vpliva na farmakokinetiko piperacilina, kaže pa, da piperacilin malenkostno zmanjša hitrost izločanja tazobaktama.

Bolniki z okvaro ledvic

Piperacilin in tazobaktam se odstranjujeta s hemodializo, in sicer: od prejetega odmerka se izloči 31 % piperacilina in 39 % tazobaktama. Pri peritonealni dializi se v dializatu pojavi približno 5 % odmerka piperacilina in 12 % odmerka tazobaktama. Bolniki, zdravljeni s kontinuirano ambulantno peritonealno dializo, morajo prejeti enake odmerke kot bolniki s hudo okvaro ledvic, ki niso na dializi.

Bolniki z okvaro jeter

Plazemske koncentracije piperacilina in tazobaktama se pri bolnikih z okvarjenimi jetri počasneje zmanjšujejo. Razpolovni čas se pri bolnikih s cirozo jeter poveča za približno 25 % pri piperacilinu in 18 % pri tazobaktamu, v primerjavi z zdravimi osebami. Vendar pri bolnikih z okvaro jeter prilagoditve odmerka niso potrebne.

Pediatrični bolniki

Farmakokinetiko kombinacije piperacilina in tazobaktama so preučevali pri otrocih z okužbami v trebušni votlini in z drugimi vrstami okužb. V vseh starostnih skupinah je bil delež piperacilina, izločen preko ledvic, približno 70 %, delež tazobaktama pa približno 80 %, kar je enako kot pri odraslih.

V spodnji tabeli so prikazani povprečni farmakokinetični parametri piperacilina in tazobaktama za različne starostne skupine pediatričnih bolnikov.

piperacilin			tazobaktam	
starostna skupina	razpolovni čas	očistek (ml/min/kg)	razpolovni čas	očistek (ml/min/kg)
2-5 let	0,7	5,5	0,8	5,5
6-12 let	0,7	5,9	0,9	6,2

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 kombinacijo piperacilina in tazobaktama niso bile izvedene.

Študije vpliva kombinacije piperacilina in tazobaktama na plodnost in zgodnji razvoj zarodka pri podganah so pokazale neželene učinke (zmanjšanje velikosti zaroda, povečanje števila zarodkov z reverzibilno zakasnitvijo osifikacije in reverzibilnimi spremembami reber), vendar samo pri intraperitonealni aplikaciji odmerkov, toksičnih za mater. Plodnost generacije F1 in razvoj zarodkov

generacije F2 nista bila okvarjena. Študija embriofetalnega razvoja po intravenski aplikaciji pri podganah ni pokazala teratogenih učinkov. Vpliv pa je bil opazen pri peri/postnatalnem razvoju (zmanjšana masa plodov, povečanje smrtnosti mladičev, povečanje števila mrtvorojenih mladičev), pri intraperitonealnem dajanju odmerkov, toksičnih za mater.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Zdravilo ne vsebuje pomožnih snovi.

6.2 Inkompatibilnosti

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

Če se zdravilo uporablja skupaj z drugim antibiotikom (npr. aminoglikozidi), je treba zdravilo dati ločeno. Pri mešanju betalaktamskega antibiotika z aminoglikozidom lahko *in vitro* pride do znatne inaktivacije aminoglikozida.

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

Zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili v isti infuzijski vrečki ali katetru, razen če je bila dokazana kompatibilnost.

Zaradi kemijske nestabilnosti se zdravila ne sme uporabljati v raztopinah, ki vsebujejo natrijev hidrogenkarbonat.

Zdravilo ni združljivo z raztopino Ringerjevega laktata.

Zdravila se ne sme dodajati krvnim pripravkom ali hidrolizatom albumina.

6.3 Rok uporabnosti

Zaprte vial: 2 leti

Pripravljena raztopina:

Dokazano je bilo, da je pripravljena raztopina (po raztapljanju praška) kemijsko in fizikalno stabilna do 24 ur, če se jo shranjuje v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Raztopina po redčenju:

Dokazano je bilo, da je pripravljena raztopina po nadaljnjem redčenju kemijsko in fizikalno stabilna 48 ur, če se jo shranjuje v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo po odprtju uporabiti takoj. Če se raztopine ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik, ta čas pa ne bi smel biti daljši od 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če sta bila priprava raztopine in redčenje opravljena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja pripravljenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

50 ml viala iz stekla tipa II z zamaškom iz bromobutilne gume in aluminijastim pokrovom s snemno (*flip-off*) zaporko iz polipropilena.

Velikosti pakiranja: 10 vial v škatli

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Navodila za pripravo zdravila za uporabo

Intravenska injekcija

Vsebino viala zdravila Piperacilin/tazobaktam PharmaSwiss 4 g/0,5 g prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje je potrebno raztopiti v 20 ml enega od naslednjih vehiklov:

- sterilna voda za injekcije
- 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za injiciranje

Vialo je potrebno vrteti, dokler se vsebina ne raztopi. Intravensko injekcijo je potrebno injicirati vsaj 3-5 minut.

Intravenska infuzija

Vsebino viala zdravila Piperacilin/tazobaktam PharmaSwiss 4 g/0,5 g prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje je potrebno raztopiti v 20 ml enega od zgoraj navedenih vehiklov.

Tako pripravljeno raztopino je potrebno dalje razredčiti z vsaj 50 ml enega od vehiklov (v primeru redčenja s sterilno vodo za injekcije največ 50 ml) ali s 5 % raztopino glukoze v vodi.

Samo za enkratno uporabo. Neporabljeno raztopino zavržite.

Pripravo in redčenje raztopine je treba izvesti v aseptičnih pogojih. Pred uporabo morate pripravljeno raztopino vizualno pregledati glede prisotnosti trdnih delcev in morebitnega obarvanja. Raztopino lahko uporabite le, če je bistra in v njej ni vidnih trdnih delcev.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

PharmaSwiss Česká Republika s.r.o.
Praga 7, Holešovice, Jankovcova 1569/2c, PSČ 170 00,
Češka

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

5363-I-1474/10

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 30.07.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17.06.2010