

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PITAZ 2 g/0,25 g pulbere pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține piperacilină 2 g (sub formă de sare sodică) și tazobactam 0,25 g (sub formă de sare sodică).

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare flacon de Pitaz 2 g/0,25 g conține sodiu 108 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă

Aglomerări libere sau sub formă de pulbere de culoare albă sau aproape albă.

Soluția perfuzabilă are:

- pH 5,0-7,0
- osmolalitate: 600-700 mOsm/kg (când este reconstituită cu 10 ml apă pentru preparate injectabile)

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pitaz este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții la adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 2 ani (vezi pct. 4.2 și 5.1):

Adulți și adolescenți

- Pneumonie severă, incluzând pneumonie nozocomială și pneumonie asociată ventilației mecanice
- Infecții ale tractului urinar complicate (incluzând pielonefrită)
- Infecții intraabdominale complicate
- Infecții cutanate și de țesuturi moi complicate (incluzând infecțiile piciorului diabetic)

Tratamentul pacienților cu bacteriemie apărută în asociere cu, sau presupusă a fi asociată cu, oricare dintre infecțiile enumerate mai sus.

Pitaz poate fi utilizat pentru tratamentul pacienților cu neutropenie însoțită de febră presupusă a fi datorată unei infecții bacteriene.

Notă: Utilizarea pentru bacteriemia datorată bacteriilor *E. coli* și *K. pneumoniae* producătoare de beta-lactamază extinsă (ESBL) (nesensibile la ceftriaxonă), nu este recomandată la pacienții adulți, vezi pct. 5.1.

Copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 ani

- Infecții intraabdominale complicate

Pitaz poate fi utilizat în tratamentul copiilor cu neutropenie însoțită de febră presupusă a fi datorată unei infecții bacteriene.

Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale privind utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza și frecvența administrării Pitaz depind de severitatea și localizarea infecției și de agenții patogeni prezumptivi.

Adulți și adolescenți

Doza uzuală este piperacilină 4 g/ tazobactam 0,5 g administrată la interval de 8 ore.

Pentru pneumonia nozocomială și infecțiile bacteriene la pacienți cu neutropenie, doza recomandată este de piperacilină 4 g/ tazobactam 0,5 g administrată la interval de 6 ore. Acest regim terapeutic poate fi aplicat și în tratamentul pacienților cu alte infecții, când acestea sunt deosebit de severe.

Tabelul următor rezumă frecvența de administrare a tratamentului și doza recomandată la pacienți adulți și adolescenți, în funcție de indicație sau afecțiune:

<i>Indicația terapeutică</i>	<i>Frecvența de administrare a tratamentului</i>
Pneumonie severă	La interval de 6 ore
Pacienți adulți cu neutropenie însoțită de febră presupusă a fi datorată unei infecții bacteriene.	
Infecții ale tractului urinar complicate (incluzând pielonefrită)	La interval de 6 ore
Infecții intraabdominale complicate	
Infecții cutanate și de țesuturi moi (incluzând infecțiile piciorului diabetic)	

Pacienți cu insuficiență renală

Doza intravenoasă trebuie ajustată în funcție de gradul insuficienței renale actuale, după cum urmează (fiecare pacient trebuie monitorizat atent pentru decelarea semnelor de toxicitate a medicamentului; doza de medicament și intervalul dintre doze trebuie ajustate corespunzător):

<i>Clearance-ul creatininei (ml/minut)</i>	<i>Doza recomandată</i>
> 40	Nu este necesară ajustarea dozei
20-40	Doza maximă recomandată: 4 g/0,5 g la intervale de 8 ore
< 20	Doza maximă recomandată: 4 g/0,5 g la intervale de 12 ore

La pacienții care efectuează ședințe de hemodializă trebuie administrată o doză suplimentară de piperacilină/ tazobactam 2 g/ 0,25 g după fiecare ședință de dializă, deoarece hemodializa elimină 30%- 50% din piperacilină în decurs de 4 ore.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici cu funcție renală normală sau cu valori ale clearance-ului creatininei peste 40 ml/minut.

Copii (cu vârsta cuprinsă între 2-12 ani)

Tabelul următor rezumă frecvența de administrare și doza în funcție de greutatea corporală la pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 ani, în funcție de indicație sau afecțiune:

<i>Indicația terapeutică</i>	<i>Doza în funcție de greutatea corporală și frecvența de administrare</i>
Copii cu neutropenie și febră presupusă a fi datorată unor infecții bacteriene*	piperacilină 80 mg / tazobactam 10 mg pe kilogram corp, la interval de 6 ore
Infecții intraabdominale complicate*	piperacilină 100 mg / tazobactam 12,5 mg pe kilogram corp, la interval de 8 ore

* A nu se depăși maxim 4 g / 0,5 g pe doză în decurs de 30 de minute.

Pacienți cu insuficiență renală

Doza intravenoasă trebuie ajustată în funcție de gradul insuficienței renale actuale, după cum urmează (fiecare pacient trebuie monitorizat atent pentru decelarea semnelor de toxicitate a medicamentului; doza de medicament și intervalul dintre doze trebuie ajustate corespunzător):

<i>Clearance-ul creatininei (ml/minut)</i>	<i>Doza recomandată</i>
> 50	Nu este necesară ajustarea dozei
≤ 50	piperacilină 70 mg / tazobactam 8,75 mg pe kg la interval de 8 ore

La copiii care efectuează ședințe de hemodializă trebuie administrată o doză suplimentară de piperacilină 40 mg / tazobactam 5 mg pe kg, după fiecare ședință de dializă.

Administrarea la copii cu vârsta sub 2 ani

Siguranța și eficacitatea piperacilinei și tazobactamului la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 2 ani nu au fost stabilite.

Nu sunt disponibile date provenite din studii clinice controlate.

Durata tratamentului

Pentru majoritatea indicațiilor terapeutice, durata uzuală a tratamentului este cuprinsă în intervalul 5-14 zile. Cu toate acestea, durata tratamentului trebuie stabilită în funcție de severitatea infecției, de agentul(ții) patogen(i) și de evoluția clinică și bacteriologică a pacientului.

Calea de administrare

Piperacilină/tazobactam 2 g/0,25 g se administrează prin perfuzie intravenoasă (în decurs de 30 de minute).

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active, la oricare dintre agenții antibacterieni din clasa penicilinelor. Antecedente de reacții alergice severe acute la orice alte substanțe active beta-lactamice (de exemplu, cefalosporină, monobactam sau carbapenem).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

La alegerea combinației piperacilină/tazobactam pentru tratamentul unui anumit pacient trebuie să se ia în considerare oportunitatea utilizării unei peniciline semisintetice cu spectru larg, ținând cont de factori precum severitatea infecției și prevalența rezistenței la alte medicamente antibacteriene adecvate.

Înainte de inițierea tratamentului cu piperacilină/tazobactam, trebuie făcută o anamneză atentă privind reacțiile precedente de hipersensibilitate la peniciline, la alte antibiotice beta-lactamice (de exemplu, cefalosporină, monobactam sau carbapenem) și la alți alergeni. La pacienții cărora li s-a administrat tratament cu peniciline, incluzând piperacilină/tazobactam, s-au raportat reacții de hipersensibilitate grave și ocazional letale (anafilactice/anafilactoide [incluzând șoc]). Aceste reacții apar cu mai mare probabilitate la persoane cu sensibilitate la alergeni multipli în antecedente. Reacțiile grave de hipersensibilitate impun întreruperea tratamentului antibiotic și pot necesita administrarea de epinefrină sau alte măsuri de urgență.

La pacienții tratați cu piperacilină/tazobactam au fost raportate reacții cutanate severe, cum sunt sindromul Stevens-Johnson, necroliza epidermică toxică, reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice și pustuloză exantematică acută generalizată (vezi pct. 4.8). Dacă apare o erupție cutanată, pacienții trebuie supravegheați cu atenție, iar administrarea de piperacilină/tazobactam trebuie întreruptă dacă leziunile progresează.

Limfohistiocitoza hemofagocitară (LHH)

Au fost raportate cazuri de LHH la pacienții tratați cu piperacilină/tazobactam, adesea după un tratament mai lung de 10 zile. LHH este un sindrom de activare imunitară patologică care pune viața în pericol, caracterizat prin semne și simptome clinice ale unei inflamații sistemice excesive (de exemplu, febră, hepatosplenomegalie, hipertrigliceridemie, hipofibrinogenemie, feritină serică crescută, citopenii și hemofagocitoză). Pacienții care prezintă manifestări precoce de activare imunitară patologică trebuie evaluați imediat. Dacă se stabilește diagnosticul de LHH, tratamentul cu piperacilină/tazobactam trebuie întrerupt.

Colita pseudomembranoasă indusă de antibiotice se poate manifesta prin diaree persistentă, severă, care poate pune viața în pericol. Simptomele colitei pseudomembranoase pot debuta în timpul sau după tratamentul antibacterian. În aceste cazuri, tratamentul cu piperacilină/tazobactam trebuie întrerupt.

Tratamentul cu piperacilină/tazobactam poate determina apariția unor microorganisme rezistente, care pot cauza suprainfecții.

La unii pacienți cărora li s-au administrat antibiotice beta-lactamice au apărut manifestări hemoragice. Aceste reacții au fost asociate uneori cu modificări ale testelor de coagulare, precum timpul de coagulare, agregarea plachetară și timpul de protrombină, și apar cu mai mare probabilitate la pacienții cu insuficiență renală. Dacă apar manifestări hemoragice, tratamentul antibiotic trebuie întrerupt și trebuie inițiată terapia adecvată.

Pot să apară leucopenie și neutropenie, în special în timpul tratamentului de lungă durată; prin urmare, trebuie efectuată evaluarea periodică a funcției hematopoietice.

Similar tratamentului cu alte peniciline, când se administrează doze crescute, pot să apară complicații neurologice sub forma convulsiilor (crize convulsive), în special la pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 4.8).

Hipopotasemia poate să apară la pacienți cu rezerve scăzute de potasiu sau la cei cărora li se administrează concomitent medicamente care pot să scadă concentrațiile serice de potasiu; la acești pacienți poate fi necesară determinarea periodică a concentrațiilor serice de electroliți.

Insuficiență renală

Datorită potențialului său nefrototoxic (vezi pct. 4.8), piperacilină/tazobactam trebuie utilizat cu grijă la pacienții cu insuficiență renală sau la pacienții hemodializați. Dozele intravenoase și intervalele de administrare trebuie ajustate în funcție de gradul de afectare a funcției renale (vezi pct. 4.2).

Într-o analiză secundară, utilizând date dintr-un studiu mare multicentric, randomizat-controlat, când a fost examinată rata de filtrare glomerulară (GFR) după administrarea antibioticelor utilizate frecvent la pacienții în stare critică, utilizarea piperacilinei / tazobactamului a fost asociată cu o rată mai scăzută a îmbunătățirii reversibile a GFR comparativ cu celelalte antibiotice. Această analiză secundară a concluzionat că piperacilina/tazobactam a fost o cauză a recuperării renale întârziate la acești pacienți.

Utilizarea concomitentă a piperacilină/tazobactam și vancomicină poate fi asociată cu o incidență crescută a leziunilor renale acute (vezi pct 4.5).

Acest medicament conține 108 mg sodiu pe flacon echivalent cu 5,4% din doza maximă zilnică recomandată de O.M.S. de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Relaxante musculare nedepolarizante

Piperacilina administrată concomitent cu vecuroniu a fost implicată în prelungirea efectului blocant neuromuscular al vecuronului. Având în vedere mecanismele de acțiune similare, se anticipează ca efectul blocant neuromuscular produs de oricare dintre relaxantele musculare nedepolarizante să fie prelungit în prezența piperacilinei.

Anticoagulante

În timpul administrării concomitente de heparină, anticoagulante orale sau alte medicamente care pot influența sistemul de coagulare a sângelui, incluzând funcția plachetară, testele de coagulare corespunzătoare trebuie efectuate mai frecvent și monitorizate periodic.

Metotrexat

Piperacilina poate reduce eliminarea metotrexatului; prin urmare, concentrațiile plasmatice de metotrexat trebuie monitorizate la pacienții tratați, pentru a se evita toxicitatea medicamentoasă.

Probenecid

Similar altor peniciline, administrarea concomitentă de probenecid și piperacilină/tazobactam determină un timp de înjumătățire mai mare și un clearance renal mai scăzut atât pentru piperacilină, cât și pentru tazobactam; cu toate acestea, concentrațiile plasmatice maxime pentru ambele medicamente rămân nemodificate.

Aminoglicozide

Piperacilina, administrată fie în monoterapie, fie în asociere cu tazobactam, nu a modificat semnificativ farmacocinetica tobramicinei la subiecții cu funcție renală normală și cu insuficiență renală ușoară sau moderată. De asemenea, farmacocinetica piperacilinei, tazobactamului și a metabolitului M1 nu a fost modificată semnificativ prin administrarea tobramicinei.

Inactivarea tobramicinei și gentamicinei de către piperacilină a fost demonstrată la pacienți cu insuficiență renală severă.

Pentru informații privind administrarea piperacilinei / tazobactamului în asociere cu aminoglicozide, vă rugăm să consultați pct. 6.2 și 6.6.

Vancomicină

Studiile au evidențiat o incidență crescută a leziunilor renale acute la pacienții tratați concomitent cu piperacilină/tazobactam și vancomicină comparativ cu vancomicina în monoterapie (vezi pct. 4.4). Unele dintre aceste studii au raportat că interacțiunea este dependentă de doza de vancomicină.

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice între piperacilină/tazobactam și vancomicină.

Efecte asupra analizelor de laborator

Similar altor peniciline, metodele neenzimatice de măsurare a concentrațiilor urinare de glucoză pot furniza rezultate fals-pozitive. Prin urmare, în timpul tratamentului cu piperacilină/tazobactam este necesară măsurarea glicozuriei prin metode enzimatiche.

Unele metode chimice de măsurare a proteinelor urinare pot furniza rezultate fals-pozitive. Măsurarea proteinelor cu bandelele urinare nu este afectată.

Testul Coombs direct poate fi pozitiv.

Testele *Platelia Aspergillus* EIA de la Bio-Rad Laboratories pot furniza rezultate fals pozitive la pacienții la care se administrează piperacilină/tazobactam. În cazul utilizării testului *Platelia Aspergillus* EIA de la Bio-Rad Laboratories, s-au raportat reacții încrucișate cu polizaharide și polifuranoze non-*Aspergillus*.

Rezultatele pozitive ale testelor menționate mai sus la pacienții cărora li se administrează piperacilină/tazobactam trebuie confirmate prin alte metode diagnostice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea de piperacilină/ tazobactam la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra dezvoltării, dar nu au existat dovezi de teratogenitate la doze toxice materne(vezi pct. 5.3).

Piperacilina și tazobactamul traversează placenta. Piperacilină/tazobactam trebuie utilizată în timpul sarcinii numai dacă are indicație clară, adică numai dacă beneficiul terapeutic anticipat depășește riscurile posibile pentru gravidă și făt.

Alăptarea

Piperacilina se excretă în concentrații mici, în laptele matern; nu s-au studiat concentrațiile de tazobactam în laptele uman. Femeile care alăptează trebuie tratate numai dacă beneficiile terapeutice anticipate depășesc riscurile posibile pentru femeie și sugar.

Fertilitatea

Un studiu privind fertilitatea la șobolani nu a pus în evidență niciun efect asupra fertilității și capacității de împerechere după administrarea intraperitoneală a tazobactamului sau a combinației piperacilină / tazobactam (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Cea mai frecventă reacție adversă raportată este diareea (care a apărut la 1 pacient din 10).

Dintre cele mai grave reacții adverse colita pseudomembranoasă și necroliza epidermică toxică apar la 1 până la 10 pacienți din 10000. Frecvența pentru pancitopenie, șoc anafilactic și sindrom Stevens Johnson nu poate fi estimată din datele disponibile.

În următorul tabel, reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și utilizând termenul MedDRA preferat. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

<i>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</i>	<i>Foarte frecvente (≥ 1/10)</i>	<i>Frecvente (≥ 1/100 to < 1/10)</i>	<i>Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 to < 1/100)</i>	<i>Rare (≥ 1/10000 to < 1/1000)</i>	<i>Frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)</i>
<i>Infecții și infestări</i>		infecție cu candida*		colită pseudomembranoasă	
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>		trombocitopenie, anemie*	leucopenie	agranulocitoză	pancitopenie*, neutropenie, anemie hemolitică*, trombocitoză*, eozinofilie*

<i>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</i>	<i>Foarte frecvente (≥ 1/10)</i>	<i>Frecvente (≥ 1/100 to < 1/10)</i>	<i>Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 to < 1/100)</i>	<i>Rare (≥ 1/10000 to < 1/1000)</i>	<i>Frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)</i>
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>					șoc anafilactic*, șoc anafilactoid*, reacție anafilactoidă*, reacție anafilactică*, hipersensibilitate*
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>			hypokaliemie		
<i>Tulburări psihice</i>		insomnie			delirium*
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>		cefalee	convulsii *		
<i>Tulburări vasculare</i>			hipotensiune arterială, flebită, tromboflebită, hiperemie facială		
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>				epistaxis	pneumonie eozinofilică
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	diaree	durere abdominală, vărsături, constipație, greață, dispepsie		stomatită	
<i>Tulburări hepatobiliare</i>					hepatită*, icter
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		erupție cutanată tranzitorie, prurit	eritem polimorf*, urticarie, erupție maculopapulară*	necroliză epidermică toxică*	sindrom Stevens-Johnson*, dermatită exfoliativă, reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)*, pustuloză generalizată exantematoasă (AGEP)*, dermatită buloasă, purpură
<i>Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv</i>			artralgie, mialgie		
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>					insuficiență renală, nefrită tubulointerstițială*

<i>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</i>	<i>Foarte frecvente (≥ 1/10)</i>	<i>Frecvente (≥ 1/100 to < 1/10)</i>	<i>Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 to < 1/100)</i>	<i>Rare (≥ 1/10000 to < 1/1000)</i>	<i>Frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)</i>
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>		febră, reacție la locul injectării	frisoane		
<i>Investigații</i>		alanina aminotransferaza crescută, creșterea aspartat aminotransferazei, scăderea totală a proteinelor, scăderea volumului de albumină din sânge, test Coombs direct pozitiv, creșterea creatininei sanguine, creșterea fosfatazei alcaline, creșterea ureei în sânge, prelungirea timpului de tromboplastină parțial activat	scăderea glicemiei, creșterea bilirubinei în sânge, prelungirea timpului de protrombină		timpul de sângerare prelungit, creșterea gamaglutamiltransferazei

* RAD identificate după punerea pe piață

Tratamentul cu piperacilină a fost asociat cu o incidență crescută a febrei și erupției cutanate tranzitorii, la pacienții cu fibroză chistică.

Efecte ale antibioticelor din clasa beta-lactamice

Antibioticele beta-lactamice, inclusiv piperacilină/tazobactam, pot duce la manifestări de encefalopatie și convulsii (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Au existat raportări după punerea pe piață a medicamentului privind supradozajul cu piperacilină/tazobactam. Majoritatea acestor evenimente, incluzând greață, vărsături și diaree, au fost raportate, de asemenea, la doze recomandate uzual. Pacienții pot prezenta excitabilitate neuromusculară și convulsii la administrarea intravenoasă a unor doze mai mari decât dozele recomandate (în special, în prezența insuficienței renale).

Abordare terapeutică

În caz de supradozaj, tratamentul cu piperacilină/tazobactam trebuie întrerupt. Nu se cunoaște un antidot specific.

Tratamentul trebuie să fie de susținere și simptomatic, în funcție de starea clinică a pacientului.

Concentrațiile plasmatice în exces de piperacilină sau tazobactam vor fi reduse prin hemodializă (vezi pct. 4.4).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiinfecțioase de uz sistemic, combinații de peniciline, inclusiv inhibitori de beta-lactamază, codul ATC: J01CR05.

Mecanism de acțiune

Piperacilina, o penicilină de semisinteză cu spectru larg are activitate bactericidă prin inhibarea sintezei septului și a peretelui celular.

Tazobactam, un antibiotic beta-lactamic înrudit structural cu penicilinele, este un inhibitor puternic al multor beta-lactamaze, care determină în mod obișnuit rezistență la peniciline și cefalosporine, dar nu inhibă enzimele AmpC sau metalo-beta-lactamazele. Tazobactam mărește spectrul antibacterian al piperacilinei pentru a include numeroase bacterii producătoare de beta-lactamaze care au dobândit rezistență la piperacilina administrată în monoterapie.

Mecanism de rezistență

Cele două mecanisme principale de rezistență la piperacilină/ tazobactam sunt:

- Inactivarea piperacilinei de către acele beta-lactamaze care nu sunt inhibitate de către tazobactam: beta-lactamazele din clasa moleculară B, C și D.
- Alterarea proteinelor care se leagă de peniciline (PBP), care determină scăderea afinității piperacilinei pentru ținta moleculară bacteriană.

În plus, modificările permeabilității membranei bacteriene, ca și expresia pompelor de eflux pentru mai multe medicamente pot determina sau contribui la apariția rezistenței bacteriene la piperacilină / tazobactam, în special în cazul bacteriilor Gram-negativ.

Valori critice

Valori critice clinice EUCAST privind CMI pentru piperacilină/ tazobactam. În scopul testării sensibilității, concentrația tazobactamului este fixată la 4 mg/l.

<i>Agent patogen</i>	<i>Valori critice corelate cu specia (S ≤ /R >), mg/l de piperacilină</i>
<i>Enterobacterales (anterior Enterobacteriaceae)</i>	8/8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	< 0,001/16 ¹
<i>Staphylococcus spp.</i>	- ²
<i>Enterococcus spp.</i>	- ³
<i>Streptococcus de grup A, B, C și G</i>	- ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	- ⁵

Agent patogen	Valori critice corelate cu specia ($S \leq /R >$), mg/l de piperacilină
<i>Streptococci</i> din grupul Viridans	⁶
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25/0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	⁷
<i>Bacteroides</i> spp. (cu excepția <i>B. thetaiotaomicron</i>)	8/8
<i>Prevotella</i> spp.	0,5/0,5
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	0,5/0,5
<i>Clostridium perfringens</i>	0,5/0,5
<i>Cutibacterium acnes</i>	0,25/0,25
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	4/4
<i>Vibrio</i> spp.	1/1
Valori critice care nu depind de specie (PK/PD)	8/16
<p>¹ Pentru mai mulți agenți, EUCAST a introdus valori critice care clasifică organismele de tip sălbatic (organisme fără mecanisme de rezistență pentru agentul microbial, detectabile fenotipic) ca „Sensibil, expunere înaltă (I)” în loc de „Sensibil, regim de dozare standard (S)”. Valorile critice de sensibilitate pentru aceste combinații organism-agent sunt enumerate ca valori critice, „în afara scalei” de $S \leq 0,001$ mg/l.</p> <p>² Majoritatea stafilococilor sunt producători de penicilază, iar unii dintre ei sunt rezistenți la meticilină. Oricare dintre aceste mecanisme îi face rezistenți la benzilpenicilină, fenoximetilpenicilină, ampicilină, amoxicilină, piperacilină și ticarcilină. Stafilococii care în urma testării arată sensibilitate la benzilpenicilină și cefoxitină pot fi raportați sensibili la toate penicilinele. Stafilococii care în urma testării arată rezistență la benzilpenicilină, dar sensibilitate la cefoxitină, sunt sensibili la combinațiile de inhibitori ai β-lactamazei, izoxazolilpeniciline (oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina și flucloxacilina) și nafcilină. Pentru medicamentele administrate pe cale orală, trebuie avută grijă că se obține o expunere suficientă la locul infecției. Stafilococii care în urma testării arată rezistență la cefoxitină sunt rezistenți la toate penicilinele. <i>S. saprophyticus</i> sensibile la ampicilină sunt mecA-negative și sensibile la ampicilină, amoxicilină și piperacilină (fără sau cu un inhibitor de beta-lactamază).</p> <p>³ Sensibilitatea la ampicilină, amoxicilină și piperacilină (cu și fără inhibitor de beta-lactamază) poate fi dedusă de la ampicilină. Rezistența la ampicilină este mai puțin frecventă la <i>E. faecalis</i> (confirmați cu CMI) dar frecventă la <i>E. faecium</i>.</p> <p>⁴ Sensibilitatea la peniciline a streptococilor de grup A, B, C și G este dedusă din sensibilitatea la benzilpenicilină, cu excepția fenoximetilpenicilinei și a izoxazolilpenicinelor pentru streptococii de grup B. Streptococii de grup A, B, C și G nu produc beta-lactamază. Adăugarea unui inhibitor de beta-lactamază nu aduce beneficii clinice.</p> <p>⁵ Se utilizează testul de screening cu discul de oxacilină de 1 μg sau un test CMI al benzilpenicilinei pentru a exclude mecanismele de rezistență la beta-lactamice. Atunci când screening-ul este negativ (zona de inhibare a oxacilinei ≥ 20 mm sau CMI al benzilpenicilinei $\leq 0,06$ mg/l) toți agenții beta-lactamici pentru care sunt disponibile valori critice clinice, inclusiv cei cu "Notă" pot fi raportați sensibili fără teste suplimentare, cu excepția cefaclorului, care, dacă este raportat, trebuie raportat ca "sensibil, expunere înaltă" (I). <i>Streptococcus pneumoniae</i> nu produce beta-lactamază. Adăugarea unui inhibitor de beta-lactamază nu adaugă beneficii clinice. Sensibilitatea este dedusă de la ampicilină (CMI sau diametrul zonei).</p> <p>⁶ Pentru izolatele sensibile la benzilpenicilină, sensibilitatea poate fi dedusă de la benzilpenicilină sau ampicilină. Pentru izolatele rezistente la benzilpenicilină, sensibilitatea se deduce de la ampicilină</p> <p>⁷ Sensibilitatea poate fi dedusă de la amoxicilină-acid clavulanic.</p>	

Sensibilitate

Prevalența rezistenței dobândite poate varia geografic și în timp, pentru specii selectate și informațiile locale privind rezistența sunt utile, în special pentru tratamentul infecțiilor severe. Dacă este necesar, se va apela la recomandările experților, când prevalența locală a rezistenței este de așa natură încât utilitatea medicamentului în cel puțin unele tipuri de infecții este discutabilă.

Clasificarea speciilor relevante, în funcție de sensibilitatea la piperacilină/ tazobactam

SPECII SENSIBILE ÎN MOD OBIȘNUIT
<u>Microorganismele aerobe Gram-pozitiv</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (doar izolate sensibile la ampicilină sau penicilină) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (doar izolate metilino-sensibil) <i>Staphylococcus</i> spp., coagulazo-negativ (doar izolate metilino-sensibile) <i>Streptococcus agalactiae</i> (streptococci grupa B)† <i>Streptococcus pyogenes</i> (streptococci grupa A)†
<u>Microorganismele aerobe Gram-negativ</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Microorganismele anaerobe Gram-pozitiv</u> <i>Clostridium</i> spp. <i>Eubacterium</i> spp. Cocci anaerobi gram-pozitiv ††
<u>Microorganismele anaerobe Gram-negativ</u> Grupa <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Porphyromonas</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.
SPECII ÎN CAZUL CĂRORA REZISTENȚA POATE FI O PROBLEMĂ
<u>Microorganismele aerobe Gram-pozitiv</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> † Grupul <i>Streptococcus viridans</i> †
<u>Microorganismele aerobe Gram-negativ</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> species
MICROORGANISME CU REZISTENȚĂ ÎNNĂSCUTĂ
<u>Microorganismele aerobe Gram-pozitiv</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Microorganismele aerobe Gram-negativ</u> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella</i> spp. <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Alte microorganismele</u> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
† Streptococci nu sunt bacterii producătoare de β-lactamaze; rezistența la aceste organisme se datorează modificărilor proteinelor de legare ale penicilinei (PBP) și, prin urmare, izolatele sensibile sunt sensibile doar la piperacilină. Rezistența la penicilină nu a fost raportată la <i>S. pyogenes</i> . †† Inclusiv <i>Anaerococcus</i> , <i>Fingoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> și <i>Peptostreptococcus</i> spp.

Studiul Merino (infecții ale sângelui cauzate de producători de BLSE)

Într-un studiu clinic randomizat prospectiv, pe grupuri paralele de non-inferioritate, publicat, tratamentul definitiv (adică bazat pe sensibilitatea confirmată *in vitro*) cu piperacilină/tazobactam, comparativ cu meropenem, nu a dus la o mortalitate non-inferioară la 30 de zile la pacienții adulți cu infecții ale sângelui cu *E. coli* sau *K. pneumoniae* rezistente la ceftriaxonă.

Un total de 23 din 187 de pacienți (12,3%) randomizați la piperacilină/tazobactam au îndeplinit rezultatul primar al mortalității la 30 de zile, comparativ cu 7 din 191 (3,7%) randomizați la meropenem (diferență de risc, 8,6% [II unilateral 97,5%] – ∞ la 14,5%]; P = 0,90 pentru non-inferioritate). Diferența nu a îndeplinit marja de non-inferioritate de 5%.

Efectele au fost consistente într-o analiză a populației per-protocol, cu 18 din 170 de pacienți (10,6%) care au îndeplinit rezultatul primar într-un grup cu piperacilină/tazobactam, comparativ cu 7 din 186 (3,8%) în grupul cu meropenem (diferență de risc, 6,8 % [II 97,5% unilateral, -∞ până la 12,8%]; P = 0,76 pentru non-inferioritate).

Rezoluția clinică și microbiologică (rezultatele secundare) până în ziua 4 a avut loc la 121 din 177 de pacienți (68,4%) din grupul piperacilină/tazobactam, comparativ cu 138 din 185 (74,6%), randomizați la meropenem (diferență de risc, 6,2% [II 95%] – 15,5 până la 3,1%]; P = 0,19). Pentru rezultatele secundare, testele statistice au fost cu două părți, cu un P <0,05 considerat semnificativ.

În acest studiu, a fost găsit un dezechilibru al mortalității între grupurile de studiu. S-a presupus că decesele survenite în grupul piperacilină/tazobactam au fost legate mai degrabă de bolile subiacente decât de infecția concomitentă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea unei doze de 4 g / 0,5 g piperacilină/tazobactam în decurs de 30 de minute prin perfuzie intravenoasă, concentrațiile plasmatice maxime ale piperacilinei și tazobactamului sunt de 298 μg/ml și, respectiv 34 μg/ml.

Distribuție

Atât piperacilina, cât și tazobactam se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 30%. Legarea de proteinele plasmatice fie a piperacilinei, fie a tazobactamului nu este influențată de prezența celorlalte substanțe. Legarea metabolitului tazobactamului de proteinele plasmatice este neglijabilă.

Piperacilină/tazobactam se distribuie larg în țesuturi și în lichidele organismului, inclusiv mucoasă intestinală, vezicula biliară, plămân, bilă și oase. Concentrațiile tisulare medii sunt în general cuprinse între 50 și 100% din cele plasmatice. Similar altor peniciline, distribuția în lichidul cefalorahidian este redusă la subiecții cu meninge neinflamate.

Metabolizare

Piperacilina este metabolizată la un metabolit dezetilat, care are activitate microbiologică minoră. Tazobactam este metabolizat la un singur metabolit, care este inactiv microbiologic.

Eliminare

Piperacilina și tazobactam se elimină la nivelul rinichilor, prin filtrare glomerulară și prin secreție tubulară.

Piperacilina este excretată rapid, 68% din doza administrată regăsindu-se în urină sub formă nemodificată. Tazobactam și metabolitul său se elimină, în principal, prin excreție renală, 80% din doza administrată regăsindu-se sub formă nemodificată și restul ca metabolit.

Piperacilina, tazobactam și dezetil-piperacilina sunt, de asemenea, secretate în bilă.

După administrarea de piperacilină/tazobactam în doză unică sau doze multiple la voluntari sănătoși, timpii de înjumătățire plasmatică a piperacilinei și tazobactam au fost de 0,7 până la 1,2 ore și nu au fost influențați de doză sau de durata perfuzării. Timpii de înjumătățire plasmatică prin eliminare a piperacilinei și tazobactam cresc cu reducerea clearance-ului renal.

Tazobactam nu modifică semnificativ farmacocinetica piperacilinei. Se pare că piperacilina scade rata de eliminare a tazobactamului.

Relația farmacocinetică/ farmacodinamic

Timpul în care concentrația plasmatică a medicamentului depășește concentrația minimă inhibitorie ($T > CMI$) este considerat a fi determinantul farmacodinamic major al eficacității piperacilinei.

Grupe speciale de pacienți

Timpul de înjumătățire plasmatică al piperacilinei și cel al tazobactamului cresc cu aproximativ 25% și, respectiv, 18 % la pacienții cu ciroză hepatică, comparativ cu subiecții sănătoși.

Timpii de înjumătățire plasmatică al piperacilinei și cel al tazobactamului cresc odată cu scăderea clearance-ului creatininei. Comparativ cu pacienții cu funcție renală normală, creșterea timpului de înjumătățire plasmatică este de două și, respectiv, de patru ori mai mare pentru piperacilină și tazobactam, la un clearance al creatininei sub 20 ml/minut.

Prin hemodializă se elimină 30% până la 50% din doza de piperacilină/tazobactam; în plus, 5% din doza de tazobactam este eliminată sub formă de metabolit al tazobactamului. Prin dializă peritoneală se elimină aproximativ 6% și 21% din dozele de piperacilină și, respectiv tazobactam, cel mult 18% din doza de tazobactam fiind eliminată sub formă de metabolit al tazobactamului.

Copii și adolescenți

Într-o analiză farmacocinetică populațională, clearance-ul estimat pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 9 luni și 12 ani a fost comparabil cu cel observat la adulți, cu valori medii (ES) populaționale de 5,64 (0,34) ml/minut și kg. Clearance-ul estimat al piperacilinei este de 80% din această valoare pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 9 luni. Valoarea medie populațională (ES) pentru volumul de distribuție al piperacilinei este de 0,243 (0,011) l/kg și este independentă de vârstă.

Vârstnici

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică pentru piperacilină și tazobactam a fost cu 32% și, respectiv, 55% mai mare la vârstnici comparativ cu subiecții mai tineri. Această diferență se poate datora modificărilor clearance-ului creatininei legate de vârstă.

Rasă

Nu s-au observat diferențe privind farmacocinetica piperacilinei sau tazobactamului între voluntarii sănătoși asiatici (n=9) și caucazieni (n=9) cărora li s-au administrat doze unice de 4 g/0,5 g.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea. Nu s-au efectuat studii privind carcinogenitatea în cazul administrării piperacilinei / tazobactamului.

La șobolani, un studiu privind efectele administrării intraperitoneale a tazobactamului sau a asocierii piperacilină/tazobactam asupra fertilității și a funcției generale de reproducere a raportat scăderea dimensiunilor puilor născuți și creșterea numărului de fetoși cu întârzieri de osificare și modificări ale coastelor și toxicitatea maternă concomitentă. Fertilitatea generației F1 și dezvoltarea embrionară a generației F2 nu au fost afectate.

Studiile privind evaluarea teratogenității la șoarece și șobolan după administrarea intravenoasă de tazobactam sau asocierea piperacilină/tazobactam au demonstrat scăderi ușoare ale greutateii fetoșilor la șobolan la doze toxice maternelor, dar nu au evidențiat efecte teratogene.

Dezvoltarea peri/postnatală a fost afectată (scăderea greutateii puilor, creșterea numărului de pui născuți morți, creșterea mortalității puilor) în același timp cu toxicitatea maternă, după administrarea intraperitoneală a tazobactamului sau a asocierii piperacilină/tazobactam la șobolan.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nu există.

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

Atunci când piperacilină/tazobactam este utilizat concomitent cu un alt antibiotic (de exemplu, aminoglicozide), medicamentele trebuie administrate separat. Amestecul *in vitro* dintre piperacilină/tazobactam și o aminoglicozidă poate determina o importantă inactivare a aminoglicozidei.

Piperacilină/tazobactam nu trebuie amestecat cu alte medicamente în seringă sau în flaconul de perfuzie, dacă compatibilitatea nu a fost stabilită.

Din cauza instabilității chimice, piperacilină/tazobactam nu trebuie utilizat în soluții care conțin numai hidrogenocarbonat de sodiu.

Piperacilină/tazobactam nu trebuie adăugat la produse din sânge sau hidrolizate de albumină.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacoane nedeschise: 3 ani

Soluția reconstituită/diluată: a fost demonstrată stabilitatea chimică și fizică în utilizare pentru 24 ore la 2-8 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Dacă nu este utilizat imediat, responsabilitatea în ceea ce privește durata și condițiile de păstrare dinaintea utilizării revine utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să fie mai lungă de 24 ore la 2-8 °C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flacoane nedeschise:

nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare după reconstituirea/diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă incoloră de 30 ml (tip I), sigilat cu un dop din cauciuc bromobutitic de 20 mm și capsă detașabilă de aluminiu adecvat pentru prepararea parenterală.

Mărimi de ambalaj: cutie cu 1 flacon sau 10 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Reconstituirea și diluarea trebuie efectuate în condiții aseptice. Înainte administrării, soluția trebuie inspectată vizual în vederea identificării particulelor și a modificărilor de culoare. Soluția trebuie utilizată numai dacă este limpede și fără particule vizibile.

Administrare intravenoasă

Fiecare flacon trebuie reconstituit cu volumul de solvent prezentat în tabelul de mai jos, utilizând unul dintre solvenții compatibili pentru reconstituire. Se agită flaconul până când pulberea este dizolvată. Când agitarea este constantă, reconstituirea se produce, de regulă, în decurs de 5-10 minute (pentru detalii privind manipularea, vezi mai jos).

<i>Conținutul flaconului</i>	<i>Volumul de solvent* care trebuie adăugat în flacon</i>
2 g/0,25 g (2 g piperacilină și 0,25 g tazobactam)	10 ml

* Solvenți compatibili pentru reconstituire:

- soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9% (9 mg/ml)
- apă pentru preparate injectabile sterile (Volumul maxim recomandat de apă pentru preparate injectabile sterile este de 50 ml pentru o doză.)
- Glucoză 5 %

Soluțiile reconstituite trebuie extrase din flacon cu ajutorul unei seringi. Când reconstituirea se efectuează conform instrucțiunilor, conținutul flaconului extras cu ajutorul seringii va furniza cantitatea de piperacilină și tazobactam specificată pe etichetă.

Soluțiile reconstituite pot fi diluate suplimentar până la volumul dorit (de exemplu, 50 ml până la 150 ml) cu unul din următorii solvenți compatibili:

- soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9% (9 mg/ml)
- glucoză 5%
- soluție Ringer lactat injectabilă
- soluție Hartmann
- soluție perfuzabilă Ringer acetat
- soluție perfuzabilă Ringer acetat/malat

Administrarea concomitentă cu aminoglicozide

Datorită inactivării *in vitro* a aminoglicozidelor de către antibioticele beta-lactamice, se recomandă ca piperacilina/tazobactam și aminoglicozidul să fie administrate separat. În cazul în care se indică tratament concomitent cu aminoglicozide, piperacilina/tazobactam și aminoglicozidul trebuie reconstituite și diluate separat.

Vezi pct. 6.2 pentru incompatibilități.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Numai pentru o singură utilizare. A se elimina orice soluție neutilizată.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Medochemie Ltd.,
1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol,
Cipru

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15545/2024/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iulie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2024