

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Piperacilin/Tazobaktam Kalceks, 4 g /0,5 g, prašak za rastvor za infuziju

INN: *piperacilin/tazobaktam*

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica lijeka Piperacilin/Tazobaktam Kalceks sadrži: 4 g piperacilina (u obliku piperacilin natrijuma) i 0,5 g tazobaktama (u obliku tazobaktam natrijuma).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom

Jedna bočica praška za rastvor za infuziju sadrži 216 mg natrijuma.

Za spisak svih pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za infuziju.

Bijeli do skoro bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lijek Piperacilin/Tazobaktam Kalceks je indikovano za liječenje sljedećih infekcija kod odraslih, adolescenata i djece starije od 2 godine (vidjeti odjeljke 4.2 i 5.1):

Odrasli i adolescenti

- Teški oblici pneumonija uključujući bolničku pneumoniju i pneumonije povezane sa mehaničkom ventilacijom,
 - Komplikovane infekcije urinarnog trakta (uključujući pijelonefritis),
 - Komplikovane intraabdominalne infekcije,
 - Komplikovane infekcije kože i mekih tkiva (uključujući dijabetesno stopalo),
- Terapija pacijenata sa bakterijemijom koja je povezana ili se sumnja da je povezana sa bilo kojom od prethodno navedenih infekcija.

Lijek Piperacilin/Tazobaktam Kalceks se može primjenjivati u liječenju pacijenata sa neutropenijom koji imaju povišenu tjelesnu temperaturu za koju se sumnja da je izazvana bakterijskom infekcijom.

Napomena: Ne preporučuje se primjena kod odraslih pacijenata sa bakterijemijom koja se javlja usljed infekcije *E. coli* koja produkuje beta-laktamazu proširenog spektra (*engl. extended-spectrum-beta-lactamase, ESBL*) i *K. pneumoniae* (koja nije osjetljiva na ceftriakson), vidjeti odjeljak 5.1.

Djeca uzrasta od 2 do 12 godina

- Komplikovane intraabdominalne infekcije

Lijek Piperacilin/Tazobaktam Kalceks se može primjenjivati u liječenju djece sa neutropenijom koja imaju povišenu tjelesnu temperaturu za koju postoji sumnja da je izazvana bakterijskom infekcijom.

Potrebno je pridržavati se zvaničnih smjernica o pravilnoj upotrebi antibakterijskih lijekova.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doza i učestalost primjene lijeka Piperacilin/Tazobaktam Kalceks zavisi od težine i lokalizacije infekcije i očekivanih patogena.

Odrasli i adolescenti

Infekcije

Uobičajena doza je 4 g piperacilina /0,5 g tazobaktama na svakih 8 sati.

Za terapiju nozokomijalne pneumonije i bakterijskih infekcija kod pacijenata sa neutropenijom preporučena doza je 4 g piperacilina/0,5 g tazobaktama na svakih 6 sati. Ovaj režim doziranja se takođe može primjeniti u slučaju liječenja ostalih, posebno teških, indikovanih infekcija.

U sljedećoj tabeli su sažeto prikazani intervali doziranja i preporučene doze kod odraslih i adolescenata, prema indikacijama ili stanju:

Interval doziranja	Lijek Piperacilin/Tazobaktam Kalceks 4 g/0,5 g
Na svakih 6 sati	Teška pneumonija
	Terapija kod odraslih pacijenata sa neutropenijom koji imaju povišenu tjelesnu temperaturu za koju postoji sumnja da je izazvana bakterijskom infekcijom
Na svakih 8 sati	Komplikovane infekcije urinarnog trakta (uključujući pijelonefritis)
	Komplikovane intraabdominalne infekcije
	Infekcije kože i mekih tkiva (uključujući dijabetesno stopalo)

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, potrebno je prilagoditi intravensku dozu u zavisnosti od stepena oštećenja funkcije bubrega, na sljedeći način (svaki pacijent mora biti pod strogim nadzorom zbog znakova toksičnosti; dozu i interval doziranja potrebno je prilagoditi u skladu sa stanjem funkcije bubrega):

Klirens kreatinina (ml/min)	Preporučena doza lijeka Piperacilin/Tazobaktam Kalceks
> 40	Nije potrebno prilagođavanje doze
20-40	Maksimalna preporučena doza: 4 g/0,5 g na svakih 8 sati
< 20	Maksimalna preporučena doza: 4 g/0,5 g na svakih 12 sati

Pacijentima na hemodijalizi potrebno je primeniti jednu dodatnu dozu piperacilin/tazobaktama od 2 g/0,25 g nakon svake dijalize, zato što se hemodijalizom eliminiše 30% - 50% piperacilina za 4 sata.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti odjeljak 5.2).

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega ili vrijednostima kreatinina većim od 40 ml/min.

Pedijatrijska populacija (uzrasta od 2 do 12 godina)

Infekcije

U sljedećoj tabeli su sažeto prikazani intervali doziranja i preporučene doze prema tjelesnoj masi kod djece uzrasta 2 do 12 godina, prema indikacijama ili stanju:

Doza prema tjelesnoj masi i interval doziranja	Indikacija/ stanje
80 mg piperacilina/10 mg tazobaktama po kg tjelesne mase na svakih 6 sati	Djeca sa neutropenijom koja imaju povišenu tjelesnu temperaturu za koju se sumnja da je izazvana bakterijskom infekcijom *
100 mg piperacilina/12,5 mg tazobaktama po kg tjelesne mase na svakih 8 sati	Komplikovane intraabdominalne infekcije*

* Ne smije se prekoračiti maksimum od 4 g/0,5 g po dozi tokom 30 minuta

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Intravensku dozu treba prilagoditi u zavisnosti od stepena oštećenja funkcije bubrega na sljedeći način (svaki pacijent mora biti pod strogim nadzorom zbog znakova toksičnosti; dozu i interval doziranja potrebno je prilagoditi u skladu sa stanjem funkcije bubrega):

Klirens kreatinina (ml/min)	Preporučena doza lijeka Piperacilin/Tazobaktam Kalceks
> 50	Nije potrebno prilagođavanje doze
≤ 50	70 mg piperacilina/8,75 mg tazobaktama/kg tjelesne mase na svakih 8 sati

Kod djece na hemodijalizi, treba primjeniti jednu dodatnu dozu od 40 mg piperacilina/5 mg tazobaktama/kg tjelesne mase nakon svake dijalize.

Primjena kod djece mlađe od 2 godine

Bezbjednost i efikasnost primjene lijeka Piperacilin/Tazobaktam Kalceks kod djece uzrasta od 0 do 2 godine nije dokazana. Nema dostupnih podataka iz kontrolisanih kliničkih studija.

Trajanje terapije

Uobičajeno trajanje terapije za većinu indikacija je u rasponu od 5 do 14 dana. Međutim, trajanje terapije zavisi od težine infekcije, vrstom patogena i kliničkog i bakteriološkog napretka pacijenta.

Način primene

Lijek Piperacilin/Tazobaktam Kalceks, 4 g/0,5 g se primjenjuje intravenskom infuzijom (u trajanju od 30 minuta).

Rekonstituisan rastvor je bezbojan do žućkast.

Za uputstvo o rekonstituciji i razblaženju lijeka prije primjene, vidjeti odjeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivne supstance, bilo koji drugi penicilinski antibiotik ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Teška akutna alergijska reakcija na bilo koju drugu beta-laktamsku aktivnu supstancu (npr. cefalosporin, monobaktam ili karbapenem) u anamnezi.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Pri izboru piperacilin/tazobaktama za liječenje pacijenta potrebno je razmotriti opravdanost primjene polusintetskih penicilina širokog spektra na osnovu faktora kao što su težina infekcije i prevalenca rezistencije na druge pogodne antibakterijske lijekove.

Prije početka liječenja lijekom Piperacilin/Tazobaktam Kalceks, treba pažljivo ispitati da li postoji prethodna preosjetljivost na peniciline, druge beta-laktamske antibiotike (npr. cefalosporin, monobaktam ili karbapenem) i druge alergene. Zabilježene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti, ponekad sa smrtnim ishodom (anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije koje uključuju šok) kod pacijenata koji su primali terapiju sa penicilinima, uključujući i piperacilin/tazobaktam. Ove reakcije se češće javljaju kod osoba sa preosjetljivošću na više alergena u anamnezi. Ozbiljne reakcije preosjetljivosti zahtjevaju prestanak primjene antibiotika i mogu zahtjevati primjenu adrenalina i drugih hitnih mjera.

Lijek Piperacilin/Tazobaktam Kalceks može da izazove teške neželjene reakcije kože, kao što su *Stevens-Johnson-ov* sindrom, toksična epidermalna nekroliza, reakcije na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS) i akutni generalizovani pustularni egzantem (engl. *acute generalised exanthematous pustulosis*, AGEP) (vidjeti odjeljak 4.8). Pacijente treba pažljivo pratiti ukoliko se pojavi osip na koži, a ukoliko dođe do pogoršanja lezija primjenu lijeka Piperacilin/Tazobaktam Kalceks treba prekinuti.

Hemofagocitna limfocitoza (engl. *Haemophagocytic lymphohistiocytosis*, HLH): zabilježeni su slučajevi HLH kod pacijenata na terapiji piperacilin/tazobaktamom koji su lijek primjenjivali duže od 10 dana. HLH je po život opasan sindrom patološke aktivacije imunog sistema koji karakterišu klinički znaci i simptomi prekomjerne sistemske upale (povišena tjelesna temperatura, hepatosplenomegalija, hipetrigliceridemija, hipofibrinogenija, visok nivo serumskog feritina, citopenija i hemofagocitoza). Pacijenti kod kojih se razviju rane manifestacije patološke imunološke aktivacije treba odmah procjeniti. Ako se postavi dijagnoza HLH, liječenje piperacilin/tazobaktamom treba odmah prekinuti.

Pseudomembranozni kolitis izazvan primjenom antibiotika može se manifestovati kao teška, uporna dijareja koja može biti opasna po život. Simptomi pseudomembranoznog kolitisa mogu se javiti u toku ili nakon primjene antibiotika. U takvim slučajevima, odmah treba prekinuti primjenu lijeka Piperacilin/Tazobaktam Kalceks.

Terapija lijekom Piperacilin/Tazobaktam Kalceks može dovesti do pojave rezistentnih mikroorganizama, što može prouzrokovati superinfekciju.

Kod nekih pacijenata koji su primali beta-laktamske antibiotike su uočena krvarenja. Ovakve reakcije su ponekad povezane sa poremećajem rezultata testova koagulacije kao što su vrijeme zgrušavanja krvi, agregacija trombocita i protrombinsko vrijeme. Veća je vjerovatnoća da se ovakve reakcije jave kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega. Ukoliko se javi krvarenje, treba prekinuti terapiju antibiotikom i započeti odgovarajuću terapiju.

Može doći do pojave leukopenije i neutropenije, posebno u toku produženog liječenja; zato, treba sprovesti povremene procjene hematopoetske funkcije.

Kao što je slučaj i kod primjene drugih penicilinina, u slučaju primjene većih doza, može doći do pojave neuroloških komplikacija u vidu konvulzija, posebno kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti odjeljak 4.8).

Može doći do hipokalemije kod pacijenata sa malim rezervama kalijuma ili kod onih koji istovremeno primaju lijekove koji smanjuju koncentraciju kalijuma; kod ovakvih pacijenata se preporučuje povremeno određivanje koncentracije elektrolita u krvi.

Oštećenje funkcije bubrega

Zbog potencijalne nefrotoksičnosti (vidjeti odjeljak 4.8), piperacilin/tazobaktam treba primjenjivati sa oprezom kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili pacijenata koji su na hemodijalizi. Intravensku dozu i interval doziranja treba prilagoditi u zavisnosti od stepena oštećenja funkcije bubrega (vidjeti odjeljak 4.2).

U sekundarnoj analizi koja koristi podatke iz velike multicentrične, randomizovane, kontrolisane studije kada je vrijednost glomerularne filtracije (eng. *glomerular filtration rate*, GFR) ispitivana nakon česte primjene antibiotika kod pacijenata u kritičnom stanju, primjena piperacilin/tazobaktama je bila povezana sa nižom vrijednošću reverzibilnog poboljšanja GFR, u poređenju sa drugim antibioticima. Ova sekundarna analiza je pokazala da je piperacilin/tazobaktam bio uzrok produženog oporavka bubrega kod ovih pacijenata.

Istovremena primjena piperacilin/tazobaktama sa vankomicinom može biti povezana sa povećanom incidencom akutnog oštećenja funkcije bubrega (vidjeti odjeljak 4.5).

Ovaj lijek sadrži natrijum

Lijek Piperacilin/Tazobaktam Kalceks sadrži 216 mg natrijuma po bočici što odgovara 10,8%, od maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za odraslu osobu.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Ne-depolarizirajući mišićni relaksansi

Kada se koristi istovremeno sa vekuronijumom, piperacilin dovodi do produženja neuromišićne blokade vekuronijuma. Zbog sličnog mehanizma dejstva, očekuje se da bi neuromuskularna blokada izazvana primjenom bilo kojeg od ne-depolarizujućih mišićnih relaksanasa mogla da bude produžena u prisustvu piperacilina.

Antikoagulansi

Tokom istovremene primjene heparina, oralnih antikoagulanasa i drugih supstanci koje mogu da utiču na zgrušavanje krvi uključujući funkciju trombocita, odgovarajući testovi koagulacije treba češće da se primjenjuju i redovno prate.

Metotreksat

Piperacilin može da smanji eliminaciju metotreksata i zato se kod pacijenata mora pratiti koncentracija metotreksata u serumu da ne bi došlo do razvoja toksičnosti.

Probenecid

Kao i kod drugih penicilina, istovremena primjena probenecida i piperacilin/tazobaktama dovodi do dužeg poluvremena eliminacije i manjeg bubrežnog klirensa i piperacilina i tazobaktama; ipak, maksimalne koncentracije obje supstance u plazmi ostaju nepromijenjene.

Aminoglikozidi

Piperacilin, dat pojedinačno ili u kombinaciji sa tazobaktamom ne mijenja značajno farmakokinetiku tobramicina kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega ili blagim/umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Farmakokinetika piperacilina, tazobaktama i M1 metabolita takođe nije značajno izmijenjena primjenom tobramicina.

Inaktivacija tobramicina i gentamicina od strane piperacilina je dokazana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Za informacije vezane za primjenu piperacilina/ tazobaktama sa aminoglikozidima vidjeti odjeljak 6.2.

Vankomicin

Studije su pokazale povećanu incidencu akutnog oštećenja funkcije bubrega kod pacijenata koji su istovremeno primali piperacilin/tazobaktam i vankomicin u poređenju sa pacijentima koji su primali samo vankomicin (vidjeti odjeljak 4.4). U nekim od ovih studija je uočeno da interakcija sa vankomicinom zavisi od primjenjene doze.

Nije primjećena farmakokinetička interakcija između piperacilina/tazobaktama i vankomicina.

Uticaj na rezultate laboratorijskih ispitivanja

Kao i kod drugih penicilina, neenzimske metode određivanja koncentracije glukoze u urinu mogu dovesti do lažno pozitivnog rezultata. Zato, potrebno je sprovesti enzimsko određivanje koncentracije glukoze u urinu kod pacijenata koji su na terapiji lijekom Piperacilin/Tazobaktam Kalceks.

Neke od hemijskih metoda određivanja proteina u urinu mogu dovesti do lažno pozitivnog rezultata. Nema uticaja na određivanje proteina pomoću indikatora.

Direktni Coombs-ov test može biti pozitivan.

Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA testovi mogu dovesti do lažno pozitivnog rezultata kod pacijenata koji primaju lijek Piperacilin/Tazobaktam Kalceks. Prijavljene su ukrštene reakcije sa polisaharidima i polifuranozama koji nisu porijeklom od *Aspergillus*-a pri korišćenju *Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus* EIA testova.

Pozitivni rezultati prethodno navedenih testova kod pacijenata koji primaju lijek Piperacilin/Tazobaktam Kalceks treba da budu potvrđeni drugim dijagnostičkim metodama.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni piperacilin/tazobaktama kod trudnica ograničeni.

Ispitivanja na životinjama su pokazala razvojnu toksičnost ali nema dokaza teratogenosti, pri dozama koje su toksične za ženke eksperimentalnih životinja (vidjeti odjeljak 5.3).

Piperacilin i tazobaktam prolaze kroz placentu. Piperacilin/tazobaktam se koristi tokom trudnoće samo ukoliko je jasno indikovana njegova upotreba tj. samo ukoliko očekivana korist prevazilazi moguće rizike za trudnicu i fetus.

Dojenje

Piperacilin se izlučuje u malim koncentracijama u majčino mlijeko; koncentracije tazobaktama u humanom mlijeku nisu bile ispitivane. Ženama koje doje treba davati lijek samo ukoliko očekivana korist prevazilazi mogući rizik po majku i dijete.

Plodnost

Ispitivanja plodnosti na pacovima nisu pokazala uticaj na plodnost i parenje poslije intraperitonealne primjene tazobaktama ili kombinacije piperacilin/tazobaktam (vidjeti odjeljak 5.3).

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće prijavljeno neželjeno dejstvo je dijareja (javlja se kod 1 na 10 pacijenata kod kojih se primjenjuje lijek).

Među ozbiljnim neželjenim dejstvima su pseudomembranozni kolitis i toksična epidermalna nekroliza (javljaju se kod 1 do 10 pacijenata na 10000 pacijenata). Učestalost javljanja pancitopenije, anafilaktičkog šoka i *Stevens-Johnson*-ovog sindroma se ne mogu procijeniti na osnovu dostupnih podataka.

U sljedećoj tabijeli, neželjena dejstva su navedena prema klasi sistema organa i MedDRA terminologiji. U okviru svakog raspona učestalosti, neželjena dejstva su predstavljena prema ozbiljnosti, po opadajućem redosljedu.

Klasa sistema organa	Veoma često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 to < 1/10)	Povremeno (≥ 1/1,000 to < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10,000 to < 1/1,000)	Nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije		kandidijaza *		pseudo-membranozni kolitis	
Poremećaji krvi i limfnog sistema		trombocitopenija, anemija*	leukopenija	agranulocitoza	pancitopenija*, neutropenija, haemolitička anemija*, trombocitoza*, eozinofilija*
Poremećaji imunskog sistema					anafilaktoidni šok*, anafilaktički šok*, anafilaktoidna reakcija*, anafilaktička reakcija*, preosjetljivost*
Poremećaji metabolizma i ishrane			hipokalijemija		
Psijhiatrijski poremećaji		insomnija			delirijum*
Poremećaji nervnog sistema		glavobolja	konvulzije*		
Vaskularni poremećaji			hipotenzija, flebitis, tromboflebitis, naleti vrućine		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji				epistaksa	eozinofilna pneumonija

Odobreno
ALMBIA
30.5.2024.

<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>		osip, svrab	multiformni eritem*, urtikarija, makulopapularni osip*	toksična epidermalna nekroliza*	<i>Stevens-Johnson-ov sindrom*</i> , ekfolijativni dermatitis, reakcija na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)*, akutni generalizovani pustularni egzantem (AGEP)*, bulozni dermatitis, purpura
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>			artralgija, mijalgija		
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>					insuficijencija bubrega, tubulointersticijalni nefritis*
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>		povišena tjelesna temperatura, reakcija na mjestu primjene injekcije	drhtavica		
<i>Ispitivanja</i>		povišena vrijednost alanin-aminotransferaze, povišena vrijednost aspartat-aminotransferaze, smanjena vrijednost ukupnih proteina, smanjena vrijednost albumina u krvi, pozitivan direktan <i>Coombs-ov</i> test, povećana koncentracija kreatinina u krvi, povećana vrijednost alkalne fosfataze u krvi, povećana koncentracija uree u krvi, produženo vrijeme aktivacije parcijalnog tromboplastina	smanjena koncentracija glukoze u krvi, povećana koncentracija bilirubina u krvi, produženo protrombinsko vrijeme		produženo vrijeme krvarenja, povećana vrijednost gama-glutamilttransferaze

*neželjena dejstva uočena tokom postmarketinškog praćenja

Terapija piperacilinom je povezana sa povećanom incidencom povišene tjelesne temperature i osipa kod pacijenata sa cističnom fibrozom.

Efekat klase beta-laktamskih antibiotika

Beta-laktamski antibiotici, uključujući piperacilin/tazobaktam mogu dovesti do pojave encefalopatije i konvulzija (vidjeti odjeljak 4.4).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa koristi/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi

U postmarketinškom periodu praćenja lijeka bilo je izveštaja o predoziranju sa piperacilin/tazobaktamom. U većini slučajeva dolazilo je do mučnine, povraćanja i dijareje, koji su prijavljeni i prilikom primjene preporučenih doza. Kod pacijenata kod kojih se primjene veće intravenske doze od preporučenih može doći do neuromuskularne ekscitacije ili konvulzija (naročito kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega).

Terapija

U slučaju predoziranja, terapiju piperacilin/tazobaktamom treba prekinuti. Ne postoji specifičan antidot.

Liječenje je suportivno i simptomatsko, u zavisnosti od kliničkog stanja pacijenta.

Prekomjerne koncentracije piperacilina i tazobaktama u serumu mogu biti smanjene hemodijalizom (vidjeti odjeljak 4.4).

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Antibakterijski lijekovi za sistemsku primjenu, uključujući i kombinacije sa inhibitorima beta-laktamaze

ATC šifra: J01CR05

Mehanizam djelovanja

Piperacilin je polusintetski penicilin širokog spektra dejstva čije se baktericidno dejstvo zasniva na inhibiciji sinteze septuma i ćelijskog zida bakterije.

Tazobaktam, beta-laktam stukturno sličan penicilinima, je inhibitor mnogih beta-laktamaza, koje obično izazivaju rezistenciju na peniciline i cefalosporine ali ne inhibira AmpC enzime niti metalo beta-laktamaze. Tazobaktam proširuje antibiotski spektar dejstva piperacilina i uključuje mnoge bakterije koje proizvode betalaktamaze, a razvile su rezistenciju na piperacilin.

Odnos farmakokinetike i farmakodinamike

Vrijeme iznad minimalne inhibitorne koncentracije ($T > MIC$) smatra se glavnom odrednicom farmakodinamske efikasnosti piperacilina.

Mehanizam rezistencije

Dva glavna mehanizma rezistencije piperacilin/tazobaktama su:

- Inaktivacija komponente piperacilina od strane onih beta-laktamaza koje nisu inhibirane tazobaktamom:

beta-laktamaze molekularne klase B, C i D.

- Izmjena penicilin vezujućih proteina (eng. *penicillin-binding proteins*, PBPs), koja dovodi do smanjenja afiniteta piperacilina za ciljne molekule bakterije.

Dodatno, promjene propustljivosti ćelijske membrane bakterije, kao i ekspresija efluks pumpe za više lijekova (engl. *multi-drug efflux pumps*) može dovesti ili doprinijeti bakterijskoj rezistenciji na piperacilin/tazobaktam, naročito kod gram-negativnih bakterija.

Granične vrijednosti

Granične vrijednosti MIK, ustanovljene od strane EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) za piperacilin/tazobaktam (Tabela graničnih vrijednosti ustanovljenih od strane EUCAST, verzija 12.0, važi od 01.01.2022). Za svrhu ispitivanja osjetljivosti, koncentracija tazobaktama je 4 mg/l.

Patogen	Granične vrijednosti vezano za vrstu (S≤/R>), mg/l piperacilina
<i>Enterobacterales</i> (ranije <i>Enterobacteriaceae</i>)	8/8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	< 0.001/16 ^a
<i>Staphylococcus</i> spp.	b
<i>Enterococcus</i> spp.	c
<i>Streptococcus</i> grupe A, B, C i G	d
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	e
<i>Viridans</i> grupa streptokoka	f
<i>Haemophilus influenzae</i>	0.25/0.25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	g
<i>Bacteroides</i> spp. (osim <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
Granične vrijednosti nevezano za vrstu (FK/FD)	8/16

^a Za nekoliko supstanci, EUCAST je uveo granične vrijednosti kojim se „divlji tipovi“ organizama (organizmi za koje nije fenotipski ustanovljeno da su razvili mehanizam rezistencije na određenu supstancu) svrstavaju u grupu „osjetljiv pri povećanoj izloženosti (I)“ umjesto „osjetljiv pri standardnom režimu doziranja (S)“. Granične vrijednosti osjetljivosti za ovakve kombinacije organizam-supstanca navedene su kao proizvoljne granične vrijednosti izvan skale (engl. „*off scale*“) i iznose $S \leq 0,001$ mg/l.

^b Većina stafilokoka sintetiše penicilazu, a pojedine su rezistentne na meticilin. Oba mehanizma dovode do rezistencije na benzilpenicilin, fenoksimetilpenicilin, ampicilin, amoksisilin, piperacilin i tikarcilin. Stafilokoke za koje se testiranjem utvrdi da su osjetljive na benzilpenicilin i cefoksitin, mogu se smatrati osjetljivim na sve peniciline. Stafilokoke za koje se testiranjem utvrdi da su rezistentne na benzilpenicilin, ali osjetljive na cefoksitin, smatraju se osjetljivim na kombinacije inhibitora beta-laktamaze, izoksazolil peniciline (oksacilin, kloksacilin, dikloksacilin i flukoksacilin) i nafcilin. Kod supstanci koje se primjenjuju oralno, potrebno je obratiti pažnju da se postigne dovoljna izloženost lijeku na mjestu infekcije. Stafilokoke za koje se testiranjem utvrdi da su rezistentne na cefoksitin, rezistentne su na sve peniciline. *S. saprophyticus* koji su osjetljivi na ampicilin, su *mecA*-negativni i osjetljivi na ampicilin, amoksisilin i piperacilin (sam ili u kombinaciji sa inhibitorom beta-laktamaze).

^c Postojanje osjetljivosti na ampicilin, amoksisilin i piperacilin (sam ili u kombinaciji sa inhibitorom beta-laktamaze) može se zaključiti na osnovu osjetljivosti na ampicilin. Rezistencija na ampicilin nije uobičajena kod *E. faecalis* (potvrditi pomoću MIK), ali je česta kod *E. faecium*.

^d Postojanje osjetljivosti *Streptococcus* grupe A, B, C i G na peniciline može se zaključiti na osnovu osjetljivosti na benzilpenicilin, osim osjetljivosti *Streptococcus* grupe B na fenoksimetilpenicilin i izoksazolil peniciline. *Streptococcus* grupe A, B, C i G ne sintetišu beta-laktamazu. Uvođenje inhibitora beta-laktamaze ne dovodi do kliničkog benefita.

^e Kako bi se isključilo postojanje mehanizama rezistencije na beta-laktamske antibiotike, koristi se disk difuzioni test sa 1 mikrogram oksacilina ili se određuje minimalna inhibitorna koncentracija (MIK) benzilpenicilina. Kada je rezultat testa negativan (zona inhibicije oksacilina ≥ 20 mm ili MIK za benzilpenicilin $\leq 0,06$ mg/l), bez daljeg testiranja može se prijaviti osjetljivost na sve beta-laktamske supstance za koje su dostupne kliničke granične vrijednosti, uključujući i one sa „napomenom“, osim za cefahlor, za koji, ukoliko se prijavljuje osjetljivost, prijavljuje se kao „osjetljiv pri povećanoj izloženosti (I)“. *Streptococcus pneumoniae* ne sintetiše beta-laktamazu.

Uvođenje inhibitora beta-laktamaze ne dovodi do kliničkog benefita. Osjetljivost je zaključena na osnovu osjetljivosti na ampicilin (MIK ili difuzija diska).

^f Za izolate koji su osjetljivi na benzilpenicilin, postojanje osjetljivosti se može zaključiti na osnovu osjetljivosti na benzilpenicilin ili ampicilin. Za izolate koji su rezistentni na benzilpenicilin, postojanje osjetljivosti se može zaključiti na osnovu osjetljivosti na ampicilin.

^g Osjetljivost se može zaključiti na osnovu osjetljivosti na amoksisilin-klavulansku kiselinu.

Odobreno
ALM-BH
30.3.2024.

Osjetljivost

Prevalenca stečene rezistencije može varirati geografski i tokom vremena za odabrane vrste i poželjno je dobiti lokalne informacije o rezistenciji, naročito kod liječenja teških infekcija. Po potrebi, treba potražiti savjet stručnjaka kada je lokalna prevalenca rezistencije takva da se primjena lijeka kod nekih vrsta infekcija dovodi u pitanje.

Grupe relevantnih vrsta prema osjetljivosti na piperacilin/tazobaktam
UOBIČAJENO OSJETLJIVE VRSTE
<u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (samo izolati osjetljivi na ampicilin ili penicilin) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (samo izolati osjetljivi na meticilin) <i>Staphylococcus species, koagulaza negativni</i> (samo izolati osjetljivi na meticilin) <i>Streptococcus pyogenes</i> (grupa B streptokoka)† <i>Streptokok Grupe B</i> (grupa A streptokoka)†
<u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Anaerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Clostridium</i> vrste <i>Eubacterium</i> vrste Anaerobne gram-pozitivne koke ††
<u>Anaerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Bacteroides fragilis</i> grupa <i>Fusobacterium</i> vrste <i>Porphyromonas</i> vrste <i>Prevotella</i> vrste
VRSTE ZA KOJE STEČENA REZISTENCIJA MOŽE PREDSTAVLJATI PROBLEM
<u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> † <i>Streptococcus viridans</i> grupa†
<u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> vrsta <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumonia</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia</i> vrste <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> vrste
PRIRODNO REZISTENTNI ORGANIZMI
<u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i> <u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella</i> vrste <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

Ostali mikroorganizmi

Chlamydia pneumoniae

Mycoplasma pneumoniae

† Streptokoke ne sintetiziraju beta-laktamaznu; do rezistencije dolazi usljed izmjena penicilin vezujućih proteina (engl. PBPs - *penicillin-binding proteins*) i zato su osjetljivi izolati osjetljivi na sam piperacilin. Rezistencija na penicilin nije prijavljena kod *S. pyogenes*.

†† Uključujući *Anaerococcus*, *Finegoldia*, *Parvimonas*, *Peptoniphilus* i *Peptostreptococcus* spp.

Merino kliničko ispitivanje (infekcije krvi izazvane bakterijama koje proizvode ESBL)

U prospektivnoj, paralelnoj, objavljenoj, randomizovanoj kliničkoj studiji kojom se ispituje neinferiornost terapije, definitivna (zasnovana na *in vitro* potvrđenoj osjetljivosti) terapija kombinacijom piperacilin/tazobaktam u poređenju sa terapijom meropenemom i nije pokazala neinferiornost u pogledu mortaliteta u toku 30 dana kod odraslih pacijenata sa infekcijama krvi izazvanim *E. coli* ili *K. pneumoniae*, koje nisu osjetljive na ceftriakson.

Nakon 30 dana došlo je do smrtnog ishoda (primarni ishod) kod 23 od 187 pacijenata (12,3%) koji su randomizovani u grupu koja je primala piperacilin/tazobaktam u odnosu na 7 od 191 pacijenta (3,7%) koji su randomizovani u grupu koja je primala meropenem (razlika rizika iznosi 8,6% [1-strano 97,5% CI - ∞ do 14,5%]; P = 0,90 za neinferiornost). Ova razlika nije zadovoljila zadati kriterijum za neinferiornost od 5%.

Utjecaji terapije su konzistentni i u populaciji koja je završila ispitivanje prema protokolu (engl. *per-protocol population*), gdje je nakon 30 dana došlo do smrtnog ishoda (primarni ishod) kod 18 od 170 pacijenata (10,6%) u grupi koja je primala piperacilin/tazobaktam u odnosu na 7 od 186 pacijenata (3,8%) u grupi koja je primala meropenem (razlika rizika iznosi 6,8% [1-strano 97,5% CI - ∞ do 12,8%]; P = 0,76 za neinferiornost). Do četvrtog dana došlo je do kliničkog i mikrobiološkog oporavka (sekundarni ishod) kod 121 od 177 pacijenata (68,4%) u grupi koja je primala piperacilin/tazobaktam u odnosu na 138 od 185 (74,6%) u grupi koja je primala meropenem (razlika rizika iznosi 6,2% [95% CI - 15,5 do 3,1%]; P = 0,19). Za sekundarne ishode korišteni su 2-strani statistički testovi i P < 0,05 je smatrano značajnim.

U ovoj studiji uočena je neravnoteža u pogledu mortaliteta između ispitivanih grupa. Pretpostavlja se da su se smrtni ishodi u grupi koja je primala piperacilin/tazobaktam javljali kao posljedica primarne bolesti, a ne infekcije koja se istovremeno javljala.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Maksimalne koncentracije piperacilina i tazobaktama poslije primjene 4 g/0,5 g tokom 30 minuta intravenske infuzije su 298 µg/ml odnosno 34 µg/ml.

Distribucija

Približno 30% piperacilina i tazobaktama se vezuju za proteine plazme. Na vezivanje za proteine plazme piperacilina ili tazobaktama ne utiče prisustvo drugih supstanci. Vezivanje metabolita tazobaktama za proteine je zanemarljivo.

Piperacilin/tazobaktam se dobro distribuira u tkiva i tjelesne tečnosti uključujući intestinalnu mukozu, žučnu kesu, pluća, žuč i kosti. Srednja vrijednost koncentracije u tkivima je obično 50 - 100% od one u plazmi. Kao i kod drugih penicilina, distribucija u cerebrospinalnu tečnost je mala kod pacijenata bez zapaljenja moždanih ovojnica.

Biotransformacija

Piperacilin se metaboliše do slabo metabolički aktivnog dezetil-metabolita. Tazobaktam se metaboliše do jednog metabolita za koji je ustanovljeno da je mikrobiološki neaktivan.

Eliminacija

Piperacilin i tazobaktam se eliminišu preko bubrega i to glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom.

Piperacilin se izlučuje brzo kao nepromijenjena supstanca, i to 68% primijenjene doze pojavljuje se u urinu. Tazobaktam i njegovi metaboliti se primarno eliminišu bubrežnom ekskrecijom, i to 80% primijenjene doze se javlja kao nepromijenjena supstanca a ostatak u obliku metabolita. Piperacilin, tazobaktam i dezetil piperacilin se takođe izlučuju putem žuči.

Nakon jednokratne ili višekratnih doza piperacilin/tazobaktama kod zdravih pacijenata, poluvrijeme eliminacije iz plazme piperacilina i tazobaktama kreće se od 0,7 do 1,2 sata i ne zavisi od doze ni trajanja infuzije. Poluvrijeme eliminacije piperacilina i tazobaktama raste sa smanjenjem klirensa bubrega.

Nema značajnih promjena u farmakokinetici piperacilina zbog tazobaktama. Piperacilin dovodi do neznatnog

smanjenja klirensa tazobaktama.

Posebne populacije

Poluvrijeme eliminacije piperacilina i tazobaktama se povećava približno 25%, odnosno 18% kod pacijenata sa cirozom jetre u odnosu na zdrave osobe.

Poluvrijeme eliminacije piperacilina i tazobaktama raste sa smanjenjem klirensa kreatinina. U poređenju sa pacijentima sa očuvanom funkcijom bubrega, poluvrijeme eliminacije se produžava dva puta za piperacilin, odnosno četiri puta za tazobaktam u slučaju kada je klirens kreatinina manji od 20 ml/min. Hemodijaliza uklanja 30% do 50% piperacilin/tazobaktama i dodatno 5% doze tazobaktama se uklanja kao metabolit tazobaktama. Peritonealna dijaliza uklanja 6% doze piperacilina i 21% doze tazobaktama, i do 18% doze tazobaktama u obliku metabolita tazobaktama.

Pedijatrijska populacija

U populacionoj farmakokinetičkoj analizi, procijenjen klirens za pacijente uzrasta od 9 mjeseci do 12 godina može se uporediti sa odraslima, sa srednjom vrijednošću u populaciji (engl. *Standard Error* - SE) od 5,64 (0,34) ml/min/kg. Procjena klirensa piperacilina je 80% ove vrijednosti za pedijatrijske pacijente od 2 do 9 mjeseci starosti. Srednja vrijednost u populaciji (SE) za obim distribucije je 0,243 (0,011) L/kg i nezavisna je od uzrasta.

Stariji pacijenti

Srednja vrijednost poluvremena eliminacije piperacilina i tazobaktama je, 32%, odnosno 55% duža kod starijih pacijenata u poređenju sa mlađim pacijentima. Ova razlika može biti usljed razlike u klirensu kreatinina kod starijih i mladih osoba.

Rasa

Nije uočena razlika u farmakokinetici piperacilina ili tazobaktama između zdravih dobrovoljaca žute (n = 9) i bijele rase (n = 9) koji su primili pojedinačnu dozu od 4 g/0,5 g.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti. Nisu sprovedene studije kancerogenosti sa piperacilin/tazobaktamom. Ispitivanja plodnosti i opšte ispitivanje reprodukcije na pacovima nakon intraperitonealne primjene tazobaktama ili kombinacije piperacilin/tazobaktam pokazalo je smanjenje u veličini legla i povećanje broja fetusa sa odloženim okoštavanjem i promjenama rebara, koje je u skladu sa dozama koje su toksične za ženke eksperimentalnih životinja. Plodnost F1 generacije i embrionog razvitka F2 generacije nisu smanjeni.

Ispitivanja teratogenosti intravenskom primjenom tazobaktama ili kombinacije piperacilin/tazobaktama kod miševa i pacova pokazalo je blago smanjenje fetalne težine pri dozama koje su toksične za ženke eksperimentalnih životinja, ali nije pokazalo teratogene uticaje.

Perinatalni/postnatalni razvoj je narušen (smanjena težina okota, veći broj mrtvorodenih, povećana smrtnost okota), uz istovremenu toksičnost za majku, poslije intraperitonealne primjene tazobaktama ili kombinacije piperacilin/tazobaktam kod pacova.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Lijek ne sadrži pomoćne supstance.

6.2. Inkompatibilnosti

Ovaj lijek se ne smije miješati sa drugim lijekovima, osim sa onim lijekovima koji su navedeni u odjeljku 6.6.

Kad god se lijek Piperacilin/Tazobaktam Kalceks koristi istovremeno sa drugim antibioticima (npr. aminoglikozidima), ovi lijekovi se moraju primjenjivati odvojeno. Miješanje beta-laktamskih antibiotika sa aminoglikozidima *in vitro* može dovesti do značajne inaktivacije aminoglikozida.

Usljed hemijske nestabilnosti, lijek Piperacilin/Tazobaktam Kalceks ne treba koristiti sa rastvorima koji sadrže samo natrijum bikarbonat.

Rastvor Ringerovog laktata (Hartmanov rastvor) nije kompatibilan sa piperacilin/tazobaktamom.

Lijek Piperacilin/Tazobaktam Kalceks ne treba dodavati krvnim derivatima ili hidrolizatima albumina.

6.3. Rok trajanja

*Rok upotrebe prije prvog otvaranja lijeka:
2 godine*

Rok upotrebe nakon rekonstitucije:

Rok upotrebe nakon rekonstitucije u bočici

Dokazana je hemijska i fizička stabilnost rastvora nakon rekonstitucije tokom 12 sati na temperaturi od 25 °C i 48 sati na temperaturi od 2 do 8 °C, kada se rekonstituiše sa jednim od kompatibilnih rastvarača za rekonstituciju (vidjeti odjeljak 6.6).

Rok upotrebe nakon razblaženja rekonstituisanog rastvora

Dokazana je hemijska i fizička stabilnost razblaženog rekonstituisanog rastvora u upotrebi:

- tokom 12 sata na temperaturi od 25 °C i 48 sati na temperaturi od 2 do 8 °C, kada se razblaži rastvorom Ringerovog acetata, 9 mg/ml (0,9%) natrijum hlorida, 50 mg/ml (5%) glukoze, 50 mg/ml (5%) glukoza u 9 mg/ml (0,9%) natrijum hlorida pri predloženoj zapremini za dalje razblaživanje (vidjeti odjeljak 6.6).

Sa mikrobiološke tačke gledišta rekonstituisan i razblažen rastvor treba upotrijebiti odmah. Ukoliko se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uslovi čuvanja prije upotrebe su odgovornost korisnika, i ne treba da budu duži od 12 sati na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ukoliko se razblaživanje ne izvrši u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30 °C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije/razblaživanja lijeka, vidjeti odjeljak 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Unutrašnje pakovanje lijeka je bočica od 50 ml od bezbojnog stakla hidrolitičke otpornosti tip III sa čepom od bromobutil gume sa narandžastim *flip-off* zatvaračem.

Spoljašnje pakovanje lijeka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 bočica i Uputstvo za pacijenta.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Samo za jednokratnu upotrebu.

Rekonstituciju i razblaženje treba sprovoditi u aseptičnim uslovima. Svu neiskorištenu količinu rastvora treba baciti.

Intravenska primjena

Rekonstituisati svaku bočicu sa zapreminom rastvarača prikazanom u tabeli, koristeći jedan od odgovarajućih rastvarača za rekonstituciju. Miješati dok se ne rastvori. Pri konstantnom miješanju rekonstitucija se javlja u toku 2 minuta (za detalje rukovanja, vidjeti u nastavku). Rekonstituisan rastvor je bezbojan do žućkast.

Sadržaj bočice	Zapremina rastvarača * koji se dodaje u bočicu
4g/0,5g (4 g piperacilina i 0,5 g tazobaktama)	20 ml

*kompatibilni rastvori za rekonstituciju:

- 9 mg/ml (0,9%) rastvor natrijum hlorida
- 50 mg/ml (5%) rastvor glukoze

- 50 mg/ml (5%) rastvor glukoze u 9 mg/ml (0,9%) rastvor natrijum hlorida
- sterilna voda za injekcije⁽¹⁾

(1) maksimalna preporučena zapremina sterilne vode za injekcije po dozi je 50 ml.

Rekonstituisani rastvor treba da se izvuče iz boce putem šprica. Kada je rekonstitucija urađena prema uputstvu, sadržaj bočice izvučen pomoću šprica će obezbjediti deklarisanu količinu piperacilina i tazobaktama.

Rekonstituisani rastvor se može dalje razblažiti do željenog volumena (npr. 50 ml do 150 ml) odgovarajućim rastvaračem:

- 9 mg/ml (0,9%) rastvor natrijum hlorida
- 50 mg/ml (5%) rastvor glukoze
- 50 mg/ml (5%) rastvor glukoze u 9 mg/ml (0,9%) rastvor natrijum hlorida
- Rastvor Ringerovog acetata

Prije upotrebe rastvor treba vizuelno pregledati. Treba koristiti samo bistre rastvove, bez čestica.

Svu neiskorištenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa (ZU).

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

AS KALCEKS, Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Latvija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

AS KALCEKS, Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Latvija

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Rhei Life d.o.o. Bijeljina, Karađorđeva 24, lokal 2, 76 300 Bijeljina, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

PIPERACILIN/TAZOBAKTAM KALCEKS, prašak za rastvor za infuziju, 4 g/1 bočica + 0,5 g/1 bočica, 10 bezbojnih bočica (staklo tip III) od 50 ml: 04-07.3-1-10160/22 od 30.05.2024. godine

9. DATUM IZRADE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

30.05.2024. godine