

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Piperacilin comp. Sandoz 4 g/0,5 g prášok na infúzny roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka alebo fľaša obsahuje 4 g piperacilínu (vo forme sodnej soli) a 0,5 g tazobaktámu (vo forme sodnej soli).

#### Pomocné látky so známym účinkom:

Každá injekčná liekovka alebo fľaša obsahuje 9,44 mmol (217 mg) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok.  
Biely až takmer biely prášok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Piperacilin comp. Sandoz je indikovaný na liečbu nasledujúcich infekcií u dospelých a detí starších ako 2 roky (pozri časti 4.2 a 5.1):

#### **Dospelí a dospievajúci**

- ťažká pneumónia vrátane v nemocnici získanej pneumónie a pneumónie vznikajúcej v súvislosti s použitím dýchacieho prístroja
- komplikované infekcie močového traktu (vrátane pyelonefritídy)
- komplikované intraabdominálne infekcie
- komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív (vrátane infekcií diabetickej nohy)

Liečba pacientov s bakterémiou, ktorá sa vyskytuje v súvislosti alebo sa predpokladá v súvislosti s akýmkoľvek infekciami uvedenými vyššie.

Piperacillin comp. Sandoz sa môže použiť pri liečbe neutropenických pacientov s horúčkou s podozrením na bakteriálnu infekciu.

Poznámka: Použitie pri bakteriémii spôsobenej *E. coli* produkujúcou širokospektrálnu betalaktamázu (extended-spectrum beta-lactamase, ESBL) a spôsobenej *K. pneumoniae* (necitlivej na ceftriaxón) sa neodporúča u dospelých pacientov, pozri časť 5.1.

#### **Deti vo veku od 2 do 12 rokov**

- komplikované intraabdominálne infekcie.

Piperacilin comp. Sandoz sa môže používať pri liečbe neutropenických detí s horúčkou s podozrením na bakteriálnu infekciu.

Je potrebné vziať do úvahy oficiálny pokyn na vhodné používanie antibakteriálnych látok.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

### Dávkovanie

Dávka a častosť podávania Piperacilinu comp. Sandoz závisia od závažnosti a lokalizácie infekcie a očakávaných patogénov.

### *Dospelí a dospelievajúci pacienti*

#### Infekcie

Zvyčajná dávka je 4 g piperacilínu/0,5 g tazobaktámu podávaná každých 8 hodín.

Odporúčaná dávka pre neutropenických pacientov s nozokomiálnou pneumóniou a bakteriálnymi infekciami je 4 g piperacilínu/0,5 g tazobaktámu podávaná každých 6 hodín. Táto schéma sa môže použiť aj pri liečbe pacientov s inými indikovanými infekciami, najmä ak sú závažné.

Nasledujúca tabuľka zahŕňa častosť liečby a odporúčanú dávku pre dospelých a dospelievajúcich pacientov podľa indikácie alebo stavu:

Častosť liečby	Piperacilin comp. Sandoz 4 g/0,5 g
Každých 6 hodín	Ťažká pneumónia
	Neutropenickí dospelí pacienti s horúčkou s podozrením na bakteriálnu infekciu
Každých 8 hodín	Komplikované infekcie močového traktu (vrátane pyelonefritídy)
	Komplikované intraabdominálne infekcie
	Infekcie kože a mäkkých tkanív (vrátane infekcií diabetickej nohy)

### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

Intravenózna dávka sa má upraviť podľa stupňa aktuálnej renálnej poruchy nasledovne (každý pacient sa musí dôkladne monitorovať na príznaky toxicity liečiva; dávka lieku a interval sa majú podľa toho upraviť):

Klírens kreatinínu (ml/min)	Piperacilin comp. Sandoz 4 g/0,5 g (odporúčaná dávka)
> 40	Nie je nutná úprava dávky
20 – 40	Odporúčaná najvyššia dávka: 4 g/0,5 g každých 8 hodín
< 20	Odporúčaná najvyššia dávka: 4 g/0,5 g každých 12 hodín

Hemodialyzovaným pacientom sa má pridať navyše jedna dávka 2 g piperacilínu/0,25 g tazobaktámu, ktorá má nasledovať po každom dialyzačnom intervale, pretože hemodialýzou sa odstráni 30 % – 50 % piperacilínu počas 4 hodín.

### *Pacienti s poruchou funkcie pečene*

Nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

### *Starší pacienti*

Neodporúča sa úprava dávky u starších pacientov s normálnou renálnou funkciou alebo hladinami klírensu kreatinínu nad 40 ml/min.

### *Pediatrickí pacienti (vo veku 2 – 12 rokov)*

#### Infekcie

Nasledujúca tabuľka zahŕňa častosť liečby a dávku na základe telesnej hmotnosti pre pediatrických pacientov vo veku 2 – 12 rokov podľa indikácie a stavu:

Dávka na telesnú hmotnosť a častota terapie	Indikácia/stav
80 mg piperacilínu/10 mg tazobaktámu na kg telesnej hmotnosti/každých 6 hodín	Neutropenické deti s horúčkou spôsobenou predpokladanou bakteriálnou infekciou*
100 mg piperacilínu/12,5 mg tazobaktámu na kg telesnej hmotnosti/každých 8 hodín	Komplikované intraabdominálne infekcie*

\* Nesmie presiahnuť maximum 4 g/0,5 g na dávku nad 30 minút

#### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Intravenózna dávka sa má upraviť podľa stupňa aktuálnej renálnej poruchy nasledovne (každý pacient sa musí dôkladne monitorovať na príznaky látkovej toxicity; dávka lieku a interval sa majú podľa toho upraviť):

Klírens kreatinínu (ml/min)	Piperacilin comp. Sandoz 4 g/0,5 g (odporúčaná dávka)
> 50	Nie je nutná úprava dávky
≤ 50	70 mg piperacilínu/8,75 mg tazobaktámu/kg každých 8 hodín.

Hemodialyzovaným deťom sa má pridať navyše jedna dávka 40 mg piperacilínu/5 mg tazobaktámu/kg, ktorá má nasledovať po každom dialyzačnom intervale.

#### Použitie u detí mladších ako 2 roky

Bezpečnosť a účinnosť Piperacilin comp. Sandoz u detí vo veku 0 – 2 roky sa nestanovila. Nie sú dostupné údaje z kontrolovaných klinických štúdií.

#### **Trvanie liečby**

Zvyčajná dĺžka liečby pre väčšinu indikácií je v rozmedzí 5 – 14 dní. Avšak trvanie liečby má závisieť od závažnosti infekcie, patogénu (patogénov) a klinického a bakteriologického napredovania pacienta.

#### Spôsob podávania

Piperacilin comp. Sandoz 4 g/0,5 g sa podáva intravenóznou infúziou (počas 30 minút).

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivá, iné penicilínové antibiotiká alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Anamnéza závažnej akútnej alergickej reakcie na iné betalaktámové liečivá (napr. cefalosporíny, monobaktám alebo karbapeném).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Pri výbere piperacilínu/tazobaktámu na liečbu jednotlivých pacientov sa má vziať do úvahy vhodnosť použitia širokospektrálneho semisyntetického penicilínu založeného na faktoroch ako sú závažnosť infekcie a prevalencia rezistencie na iné vhodné antibakteriálne lieky.

Pred začatím liečby Piperacilinom comp. Sandoz je potrebné starostlivo zistiť predchádzajúce hypersenzitívne reakcie na penicilíny, iné betalaktámové lieky (napr. cefalosporíny, monobaktámy alebo karbapenémy) alebo iné alergény. U pacientov liečených penicilínmi vrátane piperacilínu/tazobaktámu sa pozorovali vážne a ojedinele fatálne hypersenzitívne anafylaktické/anafylaktoidné reakcie (vrátane šoku). Tieto reakcie sa s väčšou pravdepodobnosťou vyskytnú u osôb s predchádzajúcou vnímavosťou na viaceré alergény. Závažné hypersenzitívne reakcie si vyžadujú vysadenie antibiotika a môže byť potrebné podanie adrenalínu a iných urgentných opatrení.

Boli hlásené reakcie z precitlivenosti, ktoré progredovali do Kounisovho syndrómu (akútny alergický koronárny arteriospazmus, ktorý môže viesť k infarktu myokardu, pozri časť 4.8)

Piperacilín/tazobaktám môže spôsobiť závažné kožné nežiaduce reakcie, ako je Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi a akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (pozri časť 4.8). Ak sa u pacientov vyskytnú kožné vyrážky, je nutné pacientov starostlivo sledovať a pri progresii lézií sa musí podávanie piperacilínu/tazobaktámu ukončiť.

Hemofagocytová lymfocytóza (HLH): U pacientov liečených piperacilínom/tazobaktámom boli hlásené prípady HLH, často po liečbe dlhšej ako 10 dní. HLH je život ohrozujúci syndróm patologickej imunitnej aktivácie charakterizovaný klinickými prejavmi a príznakmi nadmerného systémového zápalu (napr. horúčka, hepatosplenomegália, hypertriglyceridémia, hypofibrinogénia, vysoký sérový feritín, cytopénie a hemofagocytóza). Pacienti, u ktorých sa objavia skoré prejavy patologickej imunitnej aktivácie, musia byť okamžite vyšetrení. Ak sa stanoví diagnóza HLH, liečba piperacilínom/tazobaktámom sa má ukončiť.

Pri používaní piperacilínu/tazobaktámu bola hlásená rabdomyolýza. Ak sa spozorujú prejavy alebo príznaky rabdomyolýzy, liečba Piperacilinom comp. Sandoz sa má ukončiť a má sa začať vhodná liečba.

Pseudomembránová kolitída indukovaná antibiotikami sa môže manifestovať závažnou pretrvávajúcou hnačkou, ktorá môže byť život ohrozujúca. Symptómy pseudomembránovej kolitídy sa môžu vyskytnúť počas antibiotickej liečby alebo po nej. V týchto prípadoch je nevyhnutné prerušiť podávanie Piperacilinu comp. Sandoz.

Liečba Piperacilinom comp. Sandoz môže spôsobiť nárast rezistentných organizmov, ktoré môžu spôsobiť superinfekciu.

U niektorých pacientov liečených betalaktámovými antibiotikami sa môže manifestovať krvácanie. Tieto reakcie niekedy môžu súvisieť s abnormalitami koagulačných parametrov ako sú čas zrážania, agregácia trombocytov a protrombínový čas a sú častejšie prítomné u pacientov so zlyhávaním obličiek. Ak sa objaví krvácanie, terapia antibiotikom sa má prerušiť a má sa začať vhodná liečba.

Môže sa vyskytnúť leukopénia a neutropénia hlavne počas dlhodobej liečby, preto sa majú pravidelne sledovať hodnoty hematopoetických funkcií.

Podobne ako pri liečbe inými penicilínmi sa môžu pri podaní vysokých dávok vyskytnúť neurologické komplikácie vo forme kŕčov (záchvatov), predovšetkým u pacientov s poškodenou funkciou obličiek (pozri časť 4.8).

Tento liek obsahuje 217 mg sodíka v každej liekovke alebo fľaši, čo zodpovedá 11 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Toto treba vziať do úvahy u pacientov, ktorí sú na diéte s kontrolovaným príjmom sodíka.

Hypokaliémia sa môže vyskytnúť u pacientov s nízkou hladinou draslíka alebo u tých, ktorí užívajú lieky, ktoré spôsobujú zníženie hladiny draslíka; u týchto pacientov sa odporúča pravidelné sledovanie hladín elektrolytov.

### **Porucha funkcie obličiek**

Vzhľadom na potenciálnu nefrotoxicitu (pozri časť 4.8), má byť piperacilín/tazobaktám používaný s opatnosťou, u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov na hemodialýze. Intravenózne dávky a intervaly podávania majú byť upravené podľa stupňa poruchy funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

V sekundárnej analýze s použitím dát z veľkej multicentrickej, randomizovanej kontrolovanej skúške keď sa hodnota glomerulárnej filtrácie skúmala po podaní často používaných antibiotík u kriticky chorých pacientov, použitie piperacilín/tazobaktámu bolo spojené s nižšou rýchlosťou reverzibilného zlepšenia hodnoty glomerulárnej filtrácie v porovnaní s inými antibiotikami. Táto sekundárna analýza dospela k záveru, že piperacilín/tazobaktám bol príčinou oneskoreného zotavenia obličiek u týchto pacientov.

Kombinované používanie piperacilínu/tazobaktámu a vankomycínu môže byť spojené so zvýšeným výskytom akútneho poškodenia obličiek (pozri časť 4.5).

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

##### **Nedepolarizujúce svalové relaxanciá**

Keď sa piperacilín súbežne používa s vekuróniom dohádza k predĺženiu neuromuskulárnej blokády spôsobenej vekuróniom. Vzhľadom na ich podobný mechanizmu účinku sa očakáva, že neuromuskulárna blokáda spôsobená nedepolarizujúcim myorelaxanciom sa môže predĺžiť v prítomnosti piperacilínu.

##### **Perorálne antikoagulanciá**

Pri súčasnom podávaní heparínu, perorálnych antikoagulancií a iných látok, ktoré môžu mať vplyv na koagulačný systém krvi vrátane funkcie trombocytov sa majú vhodné koagulačné testy vykonávať častejšie a majú sa pravidelne kontrolovať.

##### **Metotrexát**

Piperacilín môže znížiť vylučovanie metotrexátu; preto aby sa predišlo látkovej toxicite majú sa monitorovať sérové hladiny metotrexátu.

##### **Probenecid**

Ako aj u iných penicilínov, súčasné podávanie probenecidu a piperacilínu/tazobaktámu spôsobuje dlhší polčas a nižší renálny klírens pre piperacilín a tazobaktám, napriek tomu vrcholové plazmatické koncentrácie oboch liečiv nie sú ovplyvnené.

##### **Aminoglykozidy**

Piperacilín buď samostatný alebo s tazobaktámom významne neovplyvňuje farmakokinetiku tobramycínu u subjektov s normálnou renálnou funkciou a s ľahkou alebo stredne ťažkou renálnou poruchou. Farmakokinetika piperacilínu, tazobaktámu a M1 metabolitu taktiež nebola významne ovplyvnená podávaním tobramycínu.

Inaktivácia tobramycínu a gentamicínu piperacilínom sa dokázala u pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek.

Informácie týkajúce sa podania piperacilínu/tazobaktámu s aminoglykozidmi, pozri časti 6.2 a 6.6.

##### **Vankomycín**

Štúdie zistili zvýšený výskyt akútneho poškodenia obličiek u pacientov, pri súbežnom podávaní piperacilínu/tazobaktámu a vankomycínu v porovnaní s podávaním samotného vankomycínu (pozri časť 4.4). Niektoré z týchto štúdií uvádzajú, že interakcia je závislá od dávky vankomycínu.

Nezaznamenali sa farmakokinetické interakcie medzi piperacilínom/tazobaktámom a vankomycínom.

##### **Účinky na laboratórne testy**

Ako aj u ostatných penicilínov môžu neenzymatické metódy merania glukózy v moči viesť k falošne pozitívnym výsledkom. Preto sa odporúča enzymatický spôsob merania glukózy v moči počas liečby kombináciou piperacilín/tazobaktám.

Mnoho chemických metód merania bielkovín v moči môžu viesť k falošne pozitívnym výsledkom. Meranie proteínov močovými tyčinkami nie je ovplyvnené.

Priamy Coombsov test môže byť pozitívny.

U pacientov liečených kombináciou piperacilín/tazobaktám môžu Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA testy viesť k falošne pozitívnym výsledkom. Boli hlásené skrížené reakcie u non – *Aspergillus* polysacharidov a polyfuranóz s Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA testom.

U pacientov liečených kombináciou piperacilín/tazobaktám sa majú pozitívne výsledky z analytických testov uvedených vyššie potvrdiť inými diagnostickými metódami.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití Piperacilinu comp. Sandoz u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali vývojovú toxicitu, ale nepreukázali teratogenitu pri dávkach toxických pre matku (pozri časť 5.3).

Piperacilín a tazobaktám prechádzajú placentou. Piperacilín/tazobaktám sa má používať počas gravidity, iba ak je jednoznačne indikovaný, napr. iba ak očakávaný prínos prevýši možné riziká na gravidnú ženu a plod.

##### Dojčenie

Piperacilín sa v nízkych koncentráciách vylučuje do materského mlieka; koncentrácie tazobaktámu sa v materskom mlieku nesledovali. Ženy, ktoré dojčia sa majú liečiť iba vtedy, keď očakávaný prínos prevýši možné riziká pre ženu a dieťa.

##### Fertilita

Štúdiá fertility na potkanoch nepreukázala účinok na fertilitu a párenie po intraperitoneálnom podaní tazobaktámu alebo kombinácie piperacilínu/tazobaktámu (pozri časť 5.3).

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hláseným nežiaducim účinkom je hnačka (vyskytujúca sa u 1 pacienta z 10). Medzi najzávažnejšie nežiaduce účinky patria pseudomembranózna kolitída a toxická epidermálna nekrolýza, vyskytujú sa u 1 až 10 pacientov z 10 000. Frekvencia týchto nežiaducich účinkov: pancytopenia, anafylaktický šok a Stevensov-Johnsonov syndróm sa nedá odhadnúť z dostupných údajov.

V nasledujúcej tabuľke sú nežiaduce reakcie uvedené podľa triedy orgánových systémov a podľa databázy MedDRA. V každej skupine frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané podľa klesajúcej závažnosti.

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté</b> ≥ 1/10	<b>Časté</b> ≥ 1/100 až < 1/10	<b>Menej časté</b> ≥ 1/1 000 až < 1/100	<b>Zriedkavé</b> ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	<b>Neznáme</b> častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov
<b>Infekcie a nákazy</b>		Kandidová infekcia*		pseudomembranózna kolitída	
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>		trombocytopenia, anémia*	leukopénia	agranulocytóza	pancytopenia*, neutropénia, hemolytická

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté</b> ≥ 1/10	<b>Časté</b> ≥ 1/100 až < 1/10	<b>Menej časté</b> ≥ 1/1 000 až < 1/100	<b>Zriedkavé</b> ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	<b>Neznáme</b> častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov
					anémia*, eozinofília*, trombocytóza*,
<b>Poruchy srdca</b>					Kounisov syndróm*,**
<b>Poruchy imunitného systému</b>					anafylaktoidný šok*, anafylaktický šok*, anafylaxtoidná reakcia*, anafylaktická reakcia*, hypersenzitivita*
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>			hypokaliémia		
<b>Psychické poruchy</b>		nespavosť			delírium*
<b>Poruchy nervového systému</b>		bolesť hlavy	záchvat krčvov*		
<b>Poruchy ciev</b>			hypotenzia, flebitída tromboflebitída, pocit tepla prípadne so začervenaním		
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>				epistaxa	eozinofilná pneumónia
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	hnačka	bolesť brucha, vracanie, nauzea, zápcha, dyspepsia		stomatitída	
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>					hepatitída*, žltáčka
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>		vyrážka, pruritus	multiformný erytém*, urtikária, makulopapulárna vyrážka*	toxická epidermálna nekrolýza*	Stevensov-Johnsonov syndróm*, exfoliatívna dermatitída, lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS)*, akútna generalizovaná exantémová

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté</b> ≥ 1/10	<b>Časté</b> ≥ 1/100 až < 1/10	<b>Menej časté</b> ≥ 1/1 000 až < 1/100	<b>Zriedkavé</b> ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	<b>Neznáme</b> častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov
					pustulóza (AGEP)*, bulózna dermatitída, lineárna IgA choroba*, purpura
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>			artralgia, myalgia		rabdomyolýza*
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>					renálne zlyhanie, tubulointerstiálna nefritída*
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>		horúčka, reakcia v mieste podania	zimnica		
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>		Zvýšenie alanínaminotransferázy, zvýšenie aspartátaminotransferázy, pokles celkových bielkovín v krvi, pokles albumínu v krvi, pozitívita priameho Coombsovho testu, zvýšenie kreatinínu v krvi, zvýšenie alkalickej fosfatázy v krvi, zvýšenie močoviny v krvi, predĺženie aktivovaného čiastočného trombotínového času	pokles glukózy v krvi, zvýšenie bilirubínu v krvi, predĺžený protrombínový čas		predĺžený čas krvácania, zvýšenie gama-glutamyltransferázy

\*Nežiaduce účinky identifikované po uvedení na trh

\*\*Akútny koronárny syndróm spojený s alergickou reakciou.

Liečba piperacilínom u pacientov s cystickou fibrózou bola spojená so zvýšeným výskytom horúčky a vyrážok.

#### *Skupinové účinky betalaktámových antibiotík*

Betalaktámové antibiotiká, vrátane piperacilínu/tazobaktámu môžu viesť k prejavom encefalopatie a záchvatom, krčom (pozri časť 4.4).

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

## **4.9 Predávkovanie**

### **Symptómy**

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady predávkovania piperacilínom/tazobaktámom. Väčšina týchto zaznamenaných udalostí vrátane nauzey, vracania a hnačky boli tiež hlásené pri bežne odporúčenej dávke. Pacienti môže mať neuromuskulárnu dráždivosť alebo kŕče, ak je podávaná intravenózna dávka vyššia ako odporúčaná (najmä pri výskyte renálneho zlyhania).

### **Liečba**

V prípade predávkovania piperacilínom/tazobaktámom sa má liečba prerušiť. Nie je známe špecifické antidotum.

Liečba má byť podporná a symptomatická vzhľadom na klinický obraz pacienta.

Nadmerné sérové koncentrácie piperacilínu alebo tazobaktámu sa môžu redukovať hemodialýzou (pozri časť 4.4).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antibiotiká na systémové použitie, Betalaktámové antibiotiká, penicilíny, kombinácie penicilínov vrátane inhibítorov betalaktamáz, ATC kód: J01CR05

#### Mechanizmus účinku

Piperacilín, široko spektrálny semisyntetický penicilín s baktericídnu aktivitou, inhibuje syntézu septa a bunkovej steny.

Tazobaktám, betalaktám štrukturálne podobný penicilínom, je inhibítorom viacerých betalaktamáz, ktoré zvyčajne spôsobujú rezistenciu na penicilíny a cefalosporíny ale neinhubuje AmpC enzýmy alebo metalo betalaktamázu. Tazobaktám rozširuje antibiotické spektrum piperacilínu vrátane mnohých betalaktamázu produkujúcich baktérií, ktoré získali rezistenciu na samotný piperacilín.

#### Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Hlavným farmakodynamickým rozhodujúcim činiteľom účinnosti piperacilínu je čas nad minimálnou inhibičnou koncentráciou ( $T > MIC$ ).

#### Mechanizmus rezistencie

Známe sú dva hlavné mechanizmy rezistencie na piperacilín/tazobaktám:

- Inaktivácia súčastí piperacilínu tými betalaktamázami, ktoré nie sú inhibované tazobaktámom: betalaktamázy molekulovej triedy B,C a D.
- Zmena penicilín viažúcich proteínov (PBP), ktorej výsledkom je zníženie afinity piperacilínu na cieľové molekuly v baktérii.

Okrem toho, zmeny v permeabilite bakteriálnej membrány, ako aj expresia efluxných púmp pre viaceré liečivá (multi-drug efluxné pumpy), môže viesť alebo prispieť k bakteriálnej rezistencii na piperacilín/tazobaktám, hlavne u gramnegatívnych baktérií.

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Interpretačné kritériá MIC (minimálnej inhibičnej koncentrácie) pre testovanie citlivosti stanovil *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)* pre piperacilín/tazobaktám a sú uvedené tu: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

Citlivosť

Prevalencia získanej rezistencie sa môže líšiť geograficky alebo s časom pre vybrané druhy, vhodné sú lokálne informácie o výskyte rezistencie, najmä pri liečbe závažných infekcií. V prípade potreby je potrebné požiadať o radu odborníka, ak je lokálna prevalencia rezistencie je taká, že je užitočnosť liečiva aspoň pri niektorých typoch infekcií otázná.

<b>Zoskupenie príslušných druhov baktérií podľa citlivosti na piperacilín/tazobaktám</b>
<b>BEŽNE CITLIVÉ DRUHY</b>
<u>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Enterococcus faecalis</i> (iba izoláty citlivé na ampicilín alebo penicilín)</li> <li>- <i>Listeria monocytogenes</i></li> <li>- <i>Staphylococcus aureus</i> (iba izoláty citlivé na meticilín)</li> <li>- <i>Staphylococcus</i>, koaguláza negatívne druhy, (iba izoláty citlivé na meticilín)</li> <li>- <i>Streptococcus agalactiae</i> (Skupina B streptokokov) †</li> <li>- <i>Streptococcus pyogenes</i> (Skupina A streptokokov) †</li> </ul>
<u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Citrobacter koseri</i></li> <li>- <i>Haemophilus influenzae</i></li> <li>- <i>Moraxella catarrhalis</i></li> <li>- <i>Proteus mirabilis</i></li> </ul>
<u>Anaeróbne grampozitívne mikroorganizmy</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Clostridium</i> spp.</li> <li>- <i>Eubacterium</i> spp.</li> <li>- Anaeróbne grampozitívne koky ††</li> </ul>
<u>Anaeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Skupina <i>Bacteroides fragilis</i></li> <li>- <i>Fusobacterium</i> spp.</li> <li>- <i>Porphyromonas</i> spp.</li> <li>- <i>Prevotella</i> spp.</li> </ul>
<b>DRUHY, PRI KTORÝCH ZÍSKANÁ REZISTENCIA MÔŽE BYŤ PROBLÉMOM</b>

<u>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Enterococcus faecium</i></li> <li>- <i>Streptococcus pneumoniae</i><sup>†</sup></li> <li>- Skupina <i>Streptococcus viridans</i><sup>†</sup></li> </ul> <u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Acinetobacter baumannii</i></li> <li>- <i>Citrobacter freundii</i></li> <li>- <i>Enterobacter</i> spp.</li> <li>- <i>Escherichia coli</i></li> <li>- <i>Klebsiella pneumoniae</i></li> <li>- <i>Morganella morganii</i></li> <li>- <i>Proteus vulgaris</i></li> <li>- <i>Providentia</i> spp.</li> <li>- <i>Pseudomonas aeruginosa</i></li> <li>- <i>Serratia</i> spp.</li> </ul>
<b>PRIRODZENE REZISTENTNÉ ORGANIZMY</b>
<u>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Corynebacterium jeikeium</i></li> </ul>
<u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Burkholderia cepacia</i></li> <li>- <i>Legionella</i> spp.</li> <li>- <i>Ochrobactrum anthropi</i></li> <li>- <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></li> </ul>
Iné mikroorganizmy <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Chlamydophilia pneumoniae</i></li> <li>- <i>Mycoplasma pneumoniae</i></li> </ul>
<sup>†</sup> Streptokoky nevytvárajú betalaktamázu; rezistencia u týchto mikroorganizmov súvisí so zmenami penicilín viažucich proteínov, a preto citlivé izoláty sú citlivé na samotný piperacilín. Rezistencia na penicilín nebola hlásená u <i>S. pyogenes</i> . <sup>††</sup> Vrátane druhov <i>Anaerococcus</i> , <i>Fingoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> a <i>Peptostreptococcus</i> .

### Merino klinické skúšanie (infekcie krvného obehu spôsobené baktériami produkujúcimi ESBL)

V prospektívnom publikovanom randomizovanom klinickom skúšaní non-inferiority s paralelnými skupinami, nevedla definitívna (t. j. na základe citlivosti potvrdená in vitro) liečba piperacilínom/tazobaktámom v porovnaní s meropenémom k neinferiornej 30-dňovej úmrtnosti u dospelých pacientov s infekciami krvného obehu spôsobenými *E. coli* alebo *K. pneumoniae* necitlivými na ceftriaxón.

Primárny výsledok mortality po 30 dňoch dosiahlo celkovo 23 zo 187 pacientov (12,3%) randomizovaných na piperacilín/tazobaktám v porovnaní so 7 zo 191 (3,7%) randomizovaných na meropeném (rozdiel v riziku, 8,6 % [jednostranný 97,5 % IS] -∞ až 14,5 %]; P = 0,90 pre non-inferioritu). Rozdiel nespĺnil hranicu non-inferiority 5 %.

Účinky boli konzistentné v analýze populácie podľa protokolu, pričom 18 zo 170 pacientov (10,6 %) spĺňalo primárny výsledok v skupine s piperacilínom/tazobaktámom v porovnaní so 7 zo 186 (3,8 %) v skupine s meropenémom (rozdiel rizika, 6,8 % [jednostranný 97,5 % IS, -∞ až 12,8 %]; P = 0,76 pre non-inferioritu).

Klinická a mikrobiologická odpoveď na liečbu (sekundárne výsledky) do 4. dňa nastala u 121 zo 177 pacientov (68,4 %) v skupine s piperacilínom/tazobaktámom v porovnaní so 138 zo 185 (74,6 %), randomizovaných na meropeném (rozdiel rizika, 6,2 % [95 % IS] - 15,5 až 3,1 %]; P = 0,19). Pokiaľ ide o sekundárne výsledky, štatistické testy boli obojstranné, pričom P < 0,05 sa považovalo za významné.

V tomto skúšaní sa zistila nerovnováha úmrtnosti medzi skúmanými skupinami. Predpokladalo sa, že úmrtia v skupine piperacilín/tazobaktám súviseli skôr so základným ochorením než so sprievodnou infekciou.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Maximálne koncentrácie piperacilínu/tazobaktámu 4 g/0,5 g podaných intravenóznou infúziou počas 30 minút sú 298 µg/ml a 34 µg/ml v tomto poradí.

### Distribúcia

Väzba oboch liečiv, piperacilínu a tazobaktámu, na plazmatické proteíny je približne 30 %. Väzba na proteín, či už piperacilínu alebo tazobaktámu, nie je ovplyvnená prítomnosťou inej zlúčeniny. Väzba metabolitov tazobaktámu na proteín je zanedbateľná.

Piperacilín/tazobaktám sa dobre distribuujú v tkanivách a telových tekutinách vrátane sliznice čreva, žlčníka, pľúc, žlče a kostí. Priemerné tkanivové koncentrácie sú spravidla 50 % až 100 % z tých, ktoré sú v plazme. U subjektov bez zápalu mozgomiechovej pleny, podobne ako u iných penicilínov, je distribúcia do cerebrospinálnej tekutiny nízka.

### Biotransformácia

Piperacilín sa metabolizuje na málo mikrobiologicky aktívny desethyl metabolit. Tazobaktám sa metabolizuje na samostatný metabolit, ktorý je mikrobiologicky inaktívny.

### Eliminácia

Piperacilín a tazobaktám sa vylučujú obličkami glomerulárnou filtráciou a tubulárnou sekréciou.

Piperacilín sa rýchlo vylučuje v nezmenenej forme, 68 % z podanej dávky sa vylúči močom. Tazobaktám a jeho metabolity sa primárne vylučujú renálnou exkréciou, pričom 80 % z podanej dávky sa vylúči v nezmenenej podobe a zvyšok ako samostatný metabolit. Piperacilín, tazobaktám a desethyl piperacilín sa tiež vylučujú do žlče.

Po jednorázovej alebo opakovanej dávke piperacilínu/tazobaktámu podanej zdravým subjektom sa plazmatický polčas piperacilínu/tazobaktámu pohyboval od 0,7 hodiny do 1,2 hodiny a nebol ovplyvnený dávkou alebo trvaním infúzie. Polčasy eliminácie oboch liečiv, piperacilínu a tazobaktámu, rastú so znížením renálneho klírensu.

Nie sú známe významné zmeny farmakokinetiky piperacilínu sprostredkovanej tazobaktámom. Zdá sa, že piperacilín mierne znižuje klírens tazobaktámu.

### **Osobitné skupiny pacientov**

Biologický polčas piperacilínu a tazobaktámu sa zvyšuje približne o 25 % a 18 % u pacientov s hepatálnou cirhózou v porovnaní so zdravými jedincami.

Biologický polčas piperacilínu a tazobaktámu sa zvyšuje s poklesom klírensu kreatinínu. Vzostup biologického polčasu je 2-násobný a 4-násobný pre piperacilín a tazobaktám pri poklese klírensu pod 20 ml/min v porovnaní s pacientmi s normálnou renálnou funkciou.

Hemodialýzou sa odstráni 30 % až 50 % piperacilínu/tazobaktámu s dodatočnými 5 % dávkami tazobaktámu odstránenými ako metabolit tazobaktámu. Peritoneálnou dialýzou sa odstráni 6 % a 21 % podanej dávky piperacilínu a tazobaktámu, pričom až 18 % podanej dávky tazobaktámu sa odstráni ako metabolit tazobaktámu.

### *Pediatrická populácia*

Podľa populačnej farmakokinetickej (PK) analýzy bol odhadovaný klírens v populácii 9 mesačných až 12 ročných pacientov porovnateľný ako u dospelých s priemernou hodnotou pre populáciu (SE)

5,64 (0,34) ml/min/kg. Odhadovaný klírens piperacilínu je 80 % z tejto hodnoty pre pediatrických pacientov vo veku 2 až 9 mesiacov. Priemerná hodnota (SE) distribučného objemu piperacilínu populácie je 0,243 (0,011) l/kg a je nezávislá od veku.

#### *Starší pacienti*

Priemerné biologické polčasy piperacilínu a tazobaktámu boli u starších pacientov dlhšie 32 % a 55 % v porovnaní s mladšími subjektmi. Tento rozdiel môže byť spôsobený vekovo podmienenými zmenami v klírense kreatinínu.

#### *Rasa*

Nepozoroval sa rozdiel vo farmakokinetike piperacilínu a tazobaktámu medzi ázijskými (n = 9) a kaukazskými (n = 9) zdravými dobrovoľníkmi, ktorí dostali jednu dávku 4 g/0,5 g.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje založené na konvenčných štúdiách toxicity a genotoxicity opakovanej dávky neodhalili žiadne osobitné riziká pre ľudí. Štúdie karcinogenity sa s piperacilínom/tazobaktámom nevykonali.

V štúdiách fertility a v štúdiách všeobecnej reprodukcie u potkanov po intraperitoneálnom podaní tazobaktámu alebo kombinácie piperacilínu/tazobaktámu bolo hlásené zmenšenie veľkosti vrhu, zvýšenie oneskorenej osifikácie plodu a zmeny rebier súbežne s dávkou toxickou pre matku. Fertilita F1 generácie a embryonálny vývoj F2 generácie neboli zhoršené.

V štúdiách teratogenity intravenózne podanie tazobaktámu alebo kombinácie piperacilínu/tazobaktámu potkanom alebo myšiam viedlo k miernej redukcii fetálnej hmotnosti potkanov pri dávkach toxických pre matku, ale nepreukázalo teratogénne účinky.

U potkanov sa po intraperitoneálnom podaní tazobaktámu alebo kombinácie piperacilínu/tazobaktámu pozorovalo poškodenie peri/postnatálneho vývoja (zníženie hmotnosti plodu, zvýšenie mortality mláďat, zvýšenie narodenia mŕtvych plodov) súbežne s dávkou toxickou pre matku.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Neobsahuje pomocné látky.

### **6.2 Inkompatibility**

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Tento liek sa nesmie miešať alebo súbežne podávať s aminoglykozidmi. Zmiešanie betalaktámových antibiotík s aminoglykozidom *in vitro* môže viesť k značnej inaktivácii aminoglykozidu.

Piperacilín/tazobaktám sa nemá miešať s inými liečivami v injekčnej striekačke alebo infúznej fľaši, pretože nebola stanovená kompatibilita.

Piperacilín/tazobaktám sa nemá podávať tou istou infúziou ako ostatné lieky, pokiaľ nie je potvrdená kompatibilita.

Z dôvodu chemickej nestability sa piperacilín/tazobaktám nemá podávať v roztoku, ktorý obsahuje iba hydrogenuhličitan sodný.

Ringerov (Hartmanov) roztok s laktátom nie je kompatibilný s piperacilín/tazobaktámom.

Piperacilín/tazobaktám sa nemá pridávať ku krvným derivátom alebo hydrolyzátom albumínu.

### 6.3 Čas použiteľnosti

#### Neotvorený:

2 roky

#### Po rekonštitúcii (a zriedení):

Chemická a fyzikálna stabilita bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote 20 – 25 °C a počas 48 hodín pri teplote 2 – 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa otvorený liek musí podať okamžite. Ak sa nepodá okamžite, za skladovanie a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ, pričom by to nemalo byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 – 8 °C, pokiaľ sa rekonštitúcia/riedenie nevykonali za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

#### Neotvorené liekovky:

Tento liek nevyžaduje špeciálne podmienky na uchovávanie.

Podmienky uchovávania po rekonštitúcii a riedení lieku pozri v časti 6.3.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

100 ml sklenená fľaša typu II, s halogénbutylovou gumovou zátkou a hliníkovým uzáverom s odnímateľným viečkom.

50 ml sklenená fľaša typu II, s halogénbutylovou gumovou zátkou a hliníkovým uzáverom s odnímateľným viečkom.

Veľkosť balenia: 1, 5, 10, 12 a 50 fliaš.

50 ml sklenená injekčná liekovka (typ III), s halogénbutylovou gumovou zátkou a hliníkovým uzáverom s odnímateľným viečkom.

50 ml sklenená injekčná liekovka (typ II), s halogénbutylovou gumovou zátkou a hliníkovým uzáverom s odnímateľným viečkom.

Veľkosť balenia: 1, 5, 10, 12 a 50 injekčných liekoviek.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Rekonštitúcia a riedenie sa majú vykonávať za aseptických podmienok. Pred podaním je potrebné vizuálne skontrolovať roztok na prítomnosť častíc a zmenu sfarbenia. Roztok sa má použiť iba vtedy, keď je číry a je bez viditeľných častíc.

#### Intravenózne použitie

Každú injekčnú liekovku/fľašu pripravte použitím daného objemu rozpúšťadla z tabuľky uvedenej nižšie pomocou jedného z kompatibilných rozpúšťadiel na riedenie uvedených nižšie. Roztok miešajte, kým sa nerozpustí. Pri konštantnom vírení sa roztok pripraví v priebehu 3 minút (pre pokyny týkajúce sa uchovávania, prosím, pozri nižšie).

Obsah injekčnej liekovky/fľaše	Objem rozpúšťadla* pridaný do injekčnej liekovky/fľaše
4 g/0,5 g (4 g piperacilínu a 0,5 g tazobaktámu)	20 ml

\*Kompatibilné rozpúšťadlá na prípravu:

- voda na injekciu
- 9 mg/ml (0,9 %) roztok chloridu sodného vo vode na injekciu
- 50 mg/ml (5 %) roztok glukózy vo vode na injekciu
- 50 mg/ml (5 %) roztok glukózy v roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Prípravený roztok sa musí natiahnúť z injekčnej liekovky/flaše pomocou injekčnej striekačky. Po nariadení podľa návodu poskytnete obsah injekčnej liekovky/flaše natiiahnutý injekčnou striekačkou požadované množstvom piperacilínu a tazobaktámu.

Prípravený roztok sa môže ďalej riediť na požadovaný objem (napr. 50 ml až 150 ml) jedným z kompatibilných rozpúšťadiel na intravenózne použitie uvedených nižšie:

- 9 mg/ml (0,9 %) roztok chloridu sodného vo vode na injekciu
- 50 mg/ml (5 %) roztok glukózy vo vode na injekciu
- 60 mg/ml roztoku dextransu (stupeň 40) (6 %) v 0,9 % roztoku chloridu sodného 9 mg/ml.

### Súbežné podanie s aminoglykozidmi

Z dôvodu *in vitro* inaktívacie aminoglykozidov betalaktámovými antibiotikami, Piperacilin comp. Sandoz a aminoglykozid sa odporúčajú podávať oddelene. Ak je potrebná súbežná liečba s aminoglykozidmi, Piperacilin comp. Sandoz a aminoglykozid sa majú rekonštituovať a riediť oddelene.

Za okolností, keď sa odporúča súbežné podávanie, je Piperacilin comp. Sandoz kompatibilný na súčasné podávanie pri súbežnej liečbe prostredníctvom infúzie s Y časťou iba s nasledujúcimi aminoglykozidmi za nasledujúcich podmienok:

Aminoglykozid	Dávka piperacilínu/tazobaktámu	Objem roztoku piperacilínu/tazobaktámu (ml)	Rozsah koncentrácie aminoglykozidov* (mg/ml)	Prijateľné roztoky na riedenie
Amikacín	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	1,75 – 7,5	0,9 % chlorid sodný alebo 5 % glukóza
Gentamicín	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	0,7 – 3,32	0,9 % chlorid sodný alebo 5 % glukóza

\* Dávka aminoglykozidu má vychádzať z hmotnosti pacienta, stavu infekcie (závažná alebo život ohrozujúca) a funkcie obličiek (klírens kreatinínu).

Kompatibilita piperacilínu/tazobaktámu s inými aminoglykozidmi nebola stanovená. Iba koncentrácia a roztoky na riedenie pre amikacín a gentamicín s dávkou piperacilínu/tazobaktámu uvedené v tabuľke vyššie boli stanovené ako kompatibilné pre súbežné podávanie infúziou s Y časťou. Súčasné podávanie pri súbežnej liečbe cez Y časť akýmkoľvek iným spôsobom, ako je uvedené vyššie, môže viesť k inaktívácii aminoglykozidu piperacilínom/tazobaktátom.

Inkompatibility pozri v časti 6.2.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

Len na jednorazové použitie. Nepoužitý roztok zlikvidujte.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
1000 Ljubljana  
Slovinsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

15/0557/08-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 30. októbra 2008  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. júla 2015

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

04/2026