

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Piperacillin/Tazobactam Noridem 2 g/0,25 g
Piperacillin/Tazobactam Noridem 4 g/0,5 g
prášok na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá 30 ml injekčná liekovka obsahuje 2,085 g sodnej soli piperacilínu, čo zodpovedá 2 g piperacilínu a 0,268 g sodnej soli tazobaktámu, čo zodpovedá 0,25 g tazobaktámu.
Každá 30 ml injekčná liekovka obsahuje 4,17 g sodnej soli piperacilínu, čo zodpovedá 4 g piperacilínu a 0,536 g sodnej soli tazobaktámu, čo zodpovedá 0,5 g tazobaktámu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá injekčná liekovka lieku Piperacillin/Tazobactam Noridem 2 g/0,25 g obsahuje 4,7 mmol (108,1 mg) sodíka.

Každá injekčná liekovka lieku Piperacillin/Tazobactam Noridem 4 g/0,5 g obsahuje 9,4 mmol (216,2 mg) sodíka.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok.
Biely až svetložltý kryštalický prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Piperacillin/Tazobactam Noridem je indikovaný dospelým a deťom starším ako 2 roky na liečbu nasledujúcich infekcií (pozri časti 4.2 a 5.1):

Dospelí a dospievajúci

- Ťažká pneumónia zahŕňajúca nozokomiálnu a ventilátorovú pneumóniu
- Komplikované infekcie močových ciest (vrátane pyelonefritídy)
- Komplikované intraabdominálne infekcie
- Komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív (vrátane infekcií diabetickej nohy)

Liečba pacientov s bakteriémiou, ktorá sa vyskytuje v súvislosti s ktoroukoľvek z vyššie uvedených infekcií alebo existuje podozrenie, že je s ňou spojená.

Piperacillin/Tazobactam Noridem sa môže použiť na liečbu pacientov s neutropéniou s horúčkou s podozrením na bakteriálnu infekciu.

Poznámka: Použitie na bakteriémiu spôsobenú *E. coli* a *K. pneumoniae* (necitlivými na ceftriaxón) produkujúcimi širokospektrálne betalaktamázy (*extended-beta-lactamase*, ESBL) sa u dospelých pacientov neodporúča, pozri časť 5.1.

Deti vo veku 2 až 12 rokov

- Komplikované intraabdominálne infekcie

Piperacillin/Tazobactam Noridem sa môže použiť na liečbu detí s neutropéniou s horúčkou, u ktorej existuje podozrenie, že je spôsobená bakteriálnou infekciou.

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne odporúčania týkajúce sa správneho používania antibiotík.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávka a frekvencia podávania lieku Piperacillin/Tazobactam Noridem závisia od závažnosti a lokalizácie infekcie a suspektných patogénov.

Dospelí a dospievajúci pacienti

Infekcie

Zvyčajná dávka je 4 g piperacilínu/0,5 g tazobaktámu, ktorá sa podáva každých 8 hodín.

Pri nozokomiálnej pneumónii a bakteriálnych infekciách u pacientov s neutropéniou je odporúčaná dávka 4 g piperacilínu/0,5 g tazobaktámu podávaná každých 6 hodín. Tento režim môže byť použiteľný aj na liečbu pacientov s inými indikovanými infekciami, ak sú obzvlášť závažné.

Nasledujúca tabuľka zahŕňa frekvenciu liečby a odporúčanú dávku pre dospelých a dospievajúcich pacientov podľa indikácie alebo stavu:

Frekvencia liečby	Piperacillin/Tazobactam Noridem 4 g/0,5 g
Každých 6 hodín	Ťažká pneumónia
	Dospelí pacienti s neutropéniou 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 prejavy toxicity liečiva; dávka lieku a interval sa majú podľa toho upraviť):

Klírens kreatinínu (ml/min)	Piperacillin/Tazobactam Noridem (odporúčaná dávka)
> 40	Nie je potrebná žiadna úprava dávky
20 – 40	Maximálna odporúčaná dávka: 4 g/0,5 g každých 8 hodín
< 20	Maximálna odporúčaná dávka: 4 g/0,5 g každých 12 hodín

Hemodialyzovaným pacientom sa má podať 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 žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

U starších pacientov s normálnou renálnou funkciou alebo hodnotami klírensu kreatinínu nad 40 ml/min nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Pediatrická populácia (vo veku 2 – 12 rokov)

Infekcie

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

Dávka podľa telesnej hmotnosti a frekvencia liečby	Indikácia/stav
80 mg piperacilínu/10 mg tazobaktámu na kg telesnej hmotnosti/každých 6 hodín	Deti s neutropéniou 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 v 1 dávke v priebehu 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 prejavy toxicity liečiva; dávka lieku a interval sa majú podľa toho upraviť):

Klírens kreatinínu(ml/min)	Piperacillin/Tazobactam Noridem (odporúčaná dávka)
> 50	Nie je potrebná žiadna úprava dávky
≤ 50	70 mg piperacilínu/8,75 mg tazobaktámu/kg každých 8 hodín.

Hemodialyzovaným deťom sa má podať 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 lieku Piperacillin/Tazobactam Noridem sa u detí vo veku 0 – 2 roky nestanovila.

Nie sú dostupné žiadne údaje z kontrolovaných klinických štúdií.

Dĺžka liečby

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

Spôsob podávania

Piperacillin/Tazobactam Noridem 2 g/0,25 g sa podáva intravenóznou infúziou (počas 30 minút).
Piperacillin/Tazobactam Noridem 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 alebo na akékoľvek iné penicilínové antibiotiká.

Anamnéza závažnej akútnej alergickej reakcie na akékoľvek iné betalaktámové liečivá (napr.

cefalosporíny, monobaktámy alebo karbapenémy).

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 antibiotiká.

Hypersenzitívne reakcie

Pred začatím liečby liekom Piperacillin/Tazobactam Noridem 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 vyskytujú u osôb s precitlivosťou na viaceré alergény v anamnéze. Závažné hypersenzitívne reakcie si vyžadujú vysadenie antibiotika a môže byť potrebné podanie adrenalínu a iných urgentných opatrení.

Závažné kožné nežiaduce reakcie (serious cutaneous adverse reactions, SCAR)

Piperacilín/tazobaktám môže spôsobiť závažné kožné nežiaduce reakcie, napr. Stevensov-Johnsonov syndróm, toxickú epidermálnu nekrolýzu, liekovú reakciu s eozinofiliou a systémovými príznakmi a akútnu generalizovanú exantematóznou pustulózu (pozri časť 4.8). Ak sa u pacientov vyskytne kožná vyrážka, majú byť starostlivo sledovaní a ak lézie postupujú, liečba liekom Piperacillin/Tazobactam Noridem sa má ukončiť.

Hemofagocytová lymfohistiocytóza (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 charakterizovanej klinickými prejavmi a príznakmi rozsiahleho systémového zápalu (napr. horúčka, hepatosplenomegália, hypetriglyceridémia, hypofibrinogénémia, zvýšenie sérového feritínu, 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.

Pseudomembranózna kolitída

Pseudomembranózna kolitída indukovaná antibiotikami sa môže prejaviť závažnou, pretrvávajúcou hnačkou, ktorá môže byť život ohrozujúca. Symptómy pseudomembranózneho kolitídy sa môžu vyskytnúť počas antibiotickej liečby alebo po nej. V týchto prípadoch je nevyhnutné ukončiť podávanie lieku Piperacillin/Tazobactam Noridem.

Superinfekcia

Liečba liekom Piperacillin/Tazobactam Noridem môže spôsobiť nárast rezistentných organizmov, ktoré môžu spôsobiť superinfekciu.

Komplikácie s koaguláciou

U niektorých pacientov liečených betalaktámovými antibiotikami sa môže objaviť 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 ukončiť a má sa začať vhodná liečba.

Leukopénia/neutropénia

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

Neurologické komplikácie

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

(pozri časť 4.8).

Hypokaliémia

Hypokaliémia sa môže vyskytnúť u pacientov s nízkymi zásobami draslíka alebo u tých, ktorí súbežne 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 opatrnosťou, 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 veľkého, multicentrického, randomizovaného, kontrolovaného klinického skúšania, v ktorom sa skúmala rýchlosť glomerulárnej filtrácie (*glomerular filtration rate*, GFR) po podaní často používaných antibiotík u kriticky chorých pacientov, bolo použitie kombinácie piperacilínu/tazobaktámu spojené s nižšou rýchlosťou reverzibilného zlepšenia GFR v porovnaní s inými antibiotikami. Táto sekundárna analýza dospela k záveru, že kombinácia piperacilín/tazobaktám bol príčinou oneskorenej obnovy funkcie obličiek u týchto pacientov.

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

Obsah sodíka

Piperacillin/Tazobactam Noridem 2 g/0,25 g obsahuje 108,1 mg sodíka v dávke, čo zodpovedá 5,4 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Piperacillin/Tazobactam Noridem 4 g/0,5 g obsahuje 216,2 mg sodíka v dávke, čo zodpovedá 10,81 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Maximálna denná dávka tohto lieku obsahuje 864,8 mg sodíka, čo zodpovedá 43,24 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Piperacillin/Tazobactam Noridem 2 g/0,25 g a Piperacillin/Tazobactam Noridem 4 g/0,5 g sa považujú za lieky s „vysokým“ obsahom sodíka. To je potrebné vziať do úvahy u pacientov na diéte s nízkym obsahom soli.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nedepolarizujúce myorelaxanciá

Keď sa piperacilín súbežne používa s vekuróniom, dochádza 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.

Antikoagulanciá

Pri súčasnom podávaní heparínu, perorálnych antikoagulancií a iných liečiv, ktoré môžu mať vplyv na koagulačný systém krvi vrátane funkcie trombocytov, sa majú častejšie vykonávať vhodné koagulačné testy 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 aj tazobaktám; napriek tomu vrcholové plazmatické koncentrácie oboch liečiv nie sú ovplyvnené.

Aminoglykozidy

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

Inaktivácia tobramycínu a gentamicínu piperacilínom sa dokázala u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek.

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

Vankomycín

Štúdie zistili zvýšený výskyt akútneho poškodenia obličiek u pacientov, ktorým sa súbežne podávali kombinácia piperacilínu/tazobaktámu a vankomycín v porovnaní s podávaním samotného vankomycínu (pozri časť 4.4). Niektoré z týchto štúdií uvádzali, že táto interakcia je závislá od dávky vankomycínu. Nezaznamenali sa žiadne farmakokinetické interakcie medzi piperacilínom/tazobaktámom a vankomycínom.

Účinky na laboratórne testy

Ako aj u ostatných penicilínov, neenzymatické metódy merania glukózy v moči môžu viesť k falošne pozitívnym výsledkom. Preto sa odporúča enzymatický spôsob merania glukózy v moči počas liečby liekom Piperacillin/Tazobactam Noridem.

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

Priamy Coombsov test môže byť pozitívny.

U pacientov liečených liekom Piperacillin/Tazobactam Noridem 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 liekom Piperacillin/Tazobactam Noridem sa majú pozitívne výsledky z analytických testov uvedných vyššie potvrdiť inými diagnostickými metódami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití lieku Piperacillin/Tazobactam Noridem 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. Piperacillin/Tazobactam Noridem 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 ľudského mlieka; koncentrácie tazobaktámu sa v ľudskom mlieku nesledovali. Ženy, ktoré dojčia sa majú liečiť iba vtedy, keď očakávaný prínos prevýši možné riziká pre ženu a dieťa.

Fertilita

Štúdia 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 hlásenou nežiaducou reakciou je hnačka (vyskytujúca sa u 1 pacienta z 10).

Medzi najzávažnejšie nežiaduce reakcie patria pseudomembranózna kolitída a toxická epidermálna nekrolýza, vyskytujú sa u 1 až 10 pacientov z 10 000. Frekvencia pancytopenie, anafylaktického šoku a Stevensovho-Johnsonovho syndrómu sa nedá odhadnúť zo súčasných dostupných údajov.

V nasledujúcej tabuľke sú nežiaduce reakcie uvedené podľa triedy orgánových systémov a preferovaného termínu MedDRA. V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce účinky zoradené v klesajúcom poradí závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Neznáme (z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy		kandidová infekcia*		pseudomembranózna kolitída	
Poruchy krvi a lymfatického systému		trombocytopénia, anémia*	leukopénia	agranulocytóza	pancytopenia*, neutropénia, hemolytická anémia*, trombocytóza*, eozinofília*
Poruchy imunitného systému					anafylaktoidný šok*, anafylaktický šok*, anafylaktoidná reakcia*, anafylaktická reakcia*, hypersenzitivita*
Poruchy metabolizmu a výživy			hypokaliémia		
Psychické poruchy		nespavosť			delírium*
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy	záchvat*		
Poruchy ciev			hypotenzia, flebitída tromboflebitída, návaly tepla		

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				epistaxa	eozinofilná pneumónia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka	bolesť brucha, vracanie, zápcha, nauzea, dyspepsia		stomatitída	
Poruchy pečene a žlčových ciest					hepatitída*, žltáčka
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka, pruritus	multiformný erytém*, urtikária, makulopapulárna vyrážka*	toxická epidermálna nekrolýza*	Stevensov-Johnsonov syndróm*, exfoliatívna dermatitída, lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)*, akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP)*, bulózna dermatitída, purpura
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			artralgia, myalgia		
Poruchy obličiek a močových ciest					renálne zlyhanie, tubulointersticiálna nefritída*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		horúčka, reakcia v mieste podania injekcie	zimnica		

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Neznáme (z dostupných údajov)
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy, zvýšenie hladiny aspartátamino-transferázy, pokles celkových bielkovín v krvi, pokles albumínu v krvi, pozitivita priameho Coombsovoho testu, zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi, zvýšenie hladiny alkalickéj fosfatázy v krvi, zvýšenie hladiny močoviny v krvi, predĺženie aktivovaného parciálneho tromboplastinového času	pokles hladiny glukózy v krvi, zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi, predĺžený protrombínový čas		predĺžený čas krvácania, zvýšenie hladiny gama-glutamyltransferázy

*Nežiaduca reakcia na liek (ADR) identifikovaná po uvedení lieku na trh

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 (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, bola tiež hlásená pri bežne odporúčanej dávke. Pacienti môžu mať neuromuskulárnu dráždivosť alebo záchvaty, ak je podávaná intravenózna dávka vyššia ako odporúčaná (najmä pri výskyte renálneho zlyhania).

Liečba

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

Liečba má byť podporná a symptomatická podľa klinického obrazu 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, Kombinácie penicilínov vrátane inhibítorov betalaktamáz, ATC kód: J01CR05

Mechanizmus účinku

Piperacilín, širokospektrálny semisyntetický penicilín, vykazuje baktericídnu aktivitu inhibíciou syntézy septa a bunkovej steny.

Tazobaktám, betalaktám štrukturálne podobný penicilínom, je inhibítorom viacerých betalaktamáz, ktoré zvyčajne spôsobujú rezistenciu na penicilíny a cefalosporíny, ale neinhibuje AmpC enzýmy alebo metallo-betalaktamázy. Tazobaktám rozširuje antibiotické spektrum piperacilínu tak, aby zahŕňalo mnohé betalaktamázu produkujúce baktérie, ktoré získali rezistenciu na samotný piperacilín.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

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

Mechanizmus rezistencie

Dva hlavné mechanizmy rezistencie na piperacilín/tazobaktám sú:

- Inaktivácia zložky piperacilínu tými betalaktamázami, ktoré nie sú inhibované tazobaktámom: betalaktamázy molekulovej triedy B,C a D.
- Zmena penicilín viažúcich proteínov (*penicillin-binding proteins*, PBP), ktorej výsledkom je zníženie afinity piperacilínu k molekulárnemu cieľu v baktérii.

Okrem toho, zmeny v permeabilite bakteriálnej membrány, ako aj zvýraznenie efluxných púmp pre mnohé lieky, 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

Citlivosť

Prevalencia získanej rezistencie sa môže u vybraných druhov geograficky a časovo líšiť a miestne informácie o rezistencii sú žiaduce najmä pri liečbe závažných infekcií. V prípade potreby je potrebné sa poradiť s odborníkom, ak je miestna prevalencia rezistencie taká, že užitočnosť liečiva je aspoň pri niektorých typoch infekcií otázná.

Zoskupenie príslušných druhov podľa citlivosti na piperacilín/tazobaktám
BEŽNÉ CITLIVÉ DRUHY
<u>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (iba izoláty citlivé na ampicillín alebo penicillín)

<i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (iba izoláty citlivé na meticilín) <i>Staphylococcus</i> species, <i>coagulase negative</i> , (iba izoláty citlivé na meticilín) <i>Streptococcus pyogenes</i> (streptokoky skupiny A) [†] <i>Streptococcus agalactiae</i> (streptokoky skupiny B) [†]
<u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenza</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Anaeróbne grampozitívne mikroorganizmy</u> <i>Clostridium</i> species <i>Eubacterium</i> species Anaeróbne grampozitívne koky ^{††}
<u>Anaeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u> Skupina <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium</i> species <i>Porphyromonas</i> species <i>Prevotella</i> species
DRUHY, PRE KTORÉ MÔŽE BYŤ ZÍSKANÁ REZISTENCIA PROBLÉMOM
<u>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> [†] Skupina viridujúcich streptokokov [†] <u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> species <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
PRIRODZENE REZISTENTNÉ MIKROORGANIZMY
<u>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i> <u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella</i> species <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Ďalšie mikroorganizmy</u>
<i>Chlamydophilia pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
[†] Streptokoky nevytvárajú β-laktamázu; rezistencia u týchto mikroorganizmov súvisí so zmenami penicilín viažucich proteínov (PBP), a preto citlivé izoláty sú citlivé na samotný piperacilín. Rezistencia na penicilín nebola hlásená u <i>S. pyogenes</i> . ^{††} Vrátane <i>Anaerococcus</i> , <i>Finegoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> a <i>Peptostreptococcus</i> spp.

Merino klinické skúšanie (infekcie krvného obehu spôsobené producentmi ESBL)

V publikovanom prospektívnom, 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 neinferiórnej 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 rizík, 8,6 % [jednostranný 97,5 % IS -w až 14,5 %]; P = 0,90 pre non-inferioritu). Rozdiel nesplnil hranicu non-inferiority 5 %.

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

Klinické a mikrobiologické vyličenie (sekundárne výsledky) do 4. dňa nastalo u 121 zo 177 pacientov (68,4 %) v skupine s piperacilínom/tazobaktámom v porovnaní so 138 zo 185 (74,6 %), randomizovaných na meropeném (rozdiel rizík, 6,2 % [95 % IS - 15,5 až 3,1 %]; P = 0,19). Pokiaľ ide o sekundárne výsledky, štatistické testy boli obojstranné, pričom hodnota P < 0,05 sa považovala za významnú.

V tomto skúšaní bola zistená nerovnováha v úmrtnosti medzi študijnými skupinami. Predpokladalo sa, že úmrtia, ku ktorým došlo v skupine s piperacilínom/tazobaktámom, súviseli skôr so základnými ochoreniami než so sprievodnou infekciou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

Distribúcia

Piperacilín aj tazobaktám sa z približne 30 % viažu na plazmatické proteíny. Väzba piperacilínu alebo tazobaktámu na proteíny nie je ovplyvnená prítomnosťou druhého liečiva. Väzba metabolitu tazobaktámu na proteíny je zanedbateľná.

Piperacilín/tazobaktám sa v značnej miere distribuuje 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. Distribúcia do mozgovomiechového moku je u jedincov bez zápalu mozgových blán nízka, podobne ako pri iných penicilínoch.

Biotransformácia

Piperacilín sa metabolizuje na menší, mikrobiologicko aktívny deetylovaný metabolit. Tazobaktám sa metabolizuje na jediný metabolit, o ktorom sa zistilo, že je mikrobiologicky inaktívny.

Eliminácia

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

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

Po jednorazovom alebo viacnásobnom podaní piperacilínu/tazobaktámu zdravým subjektom sa plazmatický polčas piperacilínu a tazobaktámu pohyboval od 0,7 hodiny do 1,2 hodiny a nebol ovplyvnený dávkou alebo trvaním infúzie. Polčasy eliminácie piperacilínu aj tazobaktámu, sa zvyšujú so znižujúcim sa renálnym klírensom.

Nie sú známe významné zmeny farmakokinetiky piperacilínu spomedzi tazobaktámom. Zdá

sa, že piperacilín mierne znižuje klírens tazobaktámu.

Osobitné skupiny pacientov

Biologický polčas piperacilínu sa zvyšuje približne o 25 % a tazobaktámu o 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 pre piperacilín a 4-násobný pre 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 vo forme metabolitu tazobaktámu. Peritoneálnou dialýzou sa odstráni približne 6 % a 21 % podanej dávky piperacilínu a tazobaktámu, v uvedenom poradí, pričom až 18 % podanej dávky tazobaktámu sa odstráni vo forme metabolitu tazobaktámu.

Pediatrická populácia

Podľa populačnej farmakokinetickej (PK) analýzy bol odhadovaný klírens u pacientov vo veku 9 mesiacov až 12 rokov porovnateľný ako u dospelých s hodnotou populačného priemeru (SE) 5,64 (0,34) ml/min/kg. Odhadovaný klírens piperacilínu je 80 % z tejto hodnoty pre pediatrických pacientov vo veku 2 - 9 mesiacov. Populačný priemer (SE) distribučného objemu piperacilínu je 0,243 (0,011) l/kg a je nezávislý od veku.

Starší pacienti

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

Rasa

Nepozoroval sa žiadny rozdiel vo farmakokinetike piperacilínu alebo tazobaktámu medzi zdravými dobrovoľníkmi ázijskej (n = 9) a bielej (n = 9) rasy, ktorí dostali jednorazovú dávku 4 g/0,5 g.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdie karcinogenity s piperacilínom/tazobaktámom sa neuskutočnili.

V štúdiách fertility a všeobecnej reprodukcie u potkanov po intraperitoneálnom podaní tazobaktámu alebo kombinácie piperacilínu/tazobaktámu bolo súbežne s materskou toxicitou hlásené zmenšenie veľkosti vrhu, nárast prípadov oneskorenej osifikácie plodov a zmeny rebier. Fertilita F1 generácie a embryonálny vývoj F2 generácie neboli zhoršené.

V štúdiách teratogenity viedlo intravenózne podanie tazobaktámu alebo kombinácie piperacilínu/tazobaktámu myšiam a potkanom k miernej redukcii hmotnosti plodu 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 mláďat, zvýšenie počtu mŕtvonarodených mláďat, zvýšenie mortality mláďat) súbežne s materskou toxicitou.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Žiadne.

6.2 Inkompatibility

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

Pokiaľ sa Piperacillin/Tazobactam Noridem podáva súbežne s inými antibiotikami (napr. aminoglykozidmi), lieky musia byť podávané oddelene. Zmiešanie betalaktámových antibiotík s aminoglykozidovými antibiotikami *in vitro* môže viesť k značnej inaktivácii aminoglykozidu. Ringerov laktát (Hartmannov roztok) nie je kompatibilný s liekom Piperacillin/Tazobactam Noridem. Piperacillin/Tazobactam Noridem sa nesmie miešať s inými liečivami v injekčnej striekačke alebo infúznej fľaši, pretože nebola stanovená kompatibilita.

Z dôvodu chemickej nestability sa Piperacillin/Tazobactam Noridem nesmie používať v roztokoch, ktoré obsahujú výlučne hydrogenuhličitan sodný.

Piperacillin/Tazobactam Noridem sa nemá pridávať ku krvným derivátom alebo hydrolyzátom albumínu.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po rekonštitúcii

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

Po nariadení

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

Vyššie uvedené časy uchovávania rekonstituovaného roztoku a ďalej zriedeného roztoku sa nepovažujú za aditívne (t. j. roztoky nemožno skladovať 24 hodín + 24 hodín).

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite, pokiaľ spôsob otvorenia/rekonštitúcie/riedenia nevytvoruje riziko mikrobiálnej kontaminácie. Ak sa nepoužije okamžite, za čas uchovávania a podmienky počas používania zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii/riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

30 ml sklenené (Ph. Eur., typu III) injekčné liekovky s gumenými (Ph. Eur., typu I) zátkami a utesnené hliníkovými uzávermi s plastovým vyklápacím viečkom.

Veľkosti balenia o 1, 5, 10 alebo 20 injekčných liekovkách. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

Intravenózne použitie

Každú injekčnú liekovku rekonštituujte použitím objemu rozpúšťadla uvedeného v tabuľke nižšie pomocou jedného z kompatibilných rozpúšťadiel na rekonštitúciu. Krúžte liekovkou až do rozpustenia. Pri neustálom krúžení dôjde k rekonštitúcii obvykle v priebehu 5 až 10 minút (podrobnosti týkajúce sa zaobchádzania si pozrite nižšie).

Obsah injekčnej liekovky	Objem rozpúšťadla* pridaný do injekčnej liekovky
2 g/0,25 g (2 g piperacilínu a 0,25 g tazobaktámu)	10 ml
4 g/0,5 g (4 g piperacilínu a 0,5 g tazobaktámu)	20 ml

*Kompatibilné rozpúšťadlá na rekonštitúciu:

- 0,9 % (9 mg/ml) injekčný roztok chloridu sodného
- sterilná voda na injekcie
- 5 % roztok glukózy

Rekonštituované roztoky sa musia odobrať z injekčnej liekovky pomocou injekčnej striekačky. Po rekonštitúcii podľa návodu poskytné obsah injekčnej liekovky odobrať injekčnou striekačkou vyznačené množstvo piperacilínu a tazobaktámu.

Rekonštituované roztoky sa môžu ďalej riediť na požadovaný objem (napr. 50 ml až 150 ml) jedným z nasledujúcich kompatibilných rozpúšťadiel:

- sterilná voda na injekcie⁽¹⁾
- 0,9 % (9 mg/ml) injekčný roztok chloridu sodného
- 5 % roztok glukózy
- 6 % roztok dextransu v 0,9 % (9 mg/ml) roztoku chloridu sodného

⁽¹⁾ Maximálny odporúčaný objem sterilnej vody na injekcie je 50 ml na dávku.

Súbežné podávanie s aminoglykozidmi

Vzhľadom na inaktiváciu aminoglykozidu betalaktámovými antibiotikami *in vitro* sa odporúča podávať Piperacillin/Tazobactam Noridem a aminoglykozid oddelene. Piperacillin/Tazobactam Noridem a aminoglykozid sa majú rekonštituovať a riediť oddelene, ak je indikovaná súbežná liečba aminoglykozidmi.

Vytlačený objem

Piperacillin/Tazobactam Noridem 2 g/0,25 g vytlačí 1,56 ml.

Piperacillin/Tazobactam Noridem 4 g/0,5 g vytlačí 3,12 ml.

Inkompatibility pozri v časti 6.2.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý roztok zlikvidujte.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Noridem Enterprises Limited
Makariou & Evagorou 1

Mitsi Building 3, Office 115
1065 Nicosia
Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Piperacillin/Tazobactam Noridem 2 g/0,25 g: 15/0382/25-S

Piperacillin/Tazobactam Noridem 4 g/0,5 g: 15/0383/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. novembra 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2026