

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Piperacillin/Tazobactam AptaPharma 2 g/0,25 g prášok na infúzny roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje sodnú soľ piperacilínu (čo zodpovedá 2 g piperacilínu) a sodnú soľ tazobaktámu (čo zodpovedá 0,25 g tazobaktámu).

Piperacillin/Tazobactam AptaPharma 4g/0,5 g prášok na infúzny roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje sodnú soľ piperacilínu (čo zodpovedá 4 g piperacilínu) a sodnú soľ tazobaktámu (čo zodpovedá 0,5 g tazobaktámu).

Pomocné látky so známym účinkom

Piperacillin/Tazobactam AptaPharma 2g/0,25g prášok na infúzny roztok

Každá injekčná liekovka s liekom Piperacillin/Tazobactam AptaPharma 2 g/0,25 g obsahuje 108 mg (4,7 mmol) sodíka.

Piperacillin/Tazobactam AptaPharma 4g/0,5g prášok na infúzny roztok

Každá injekčná liekovka s liekom Piperacillin/Tazobactam AptaPharma 4 g/0,5 g obsahuje 216 mg (9,4 mmol) 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

Piperacillin/Tazobactam AptaPharma je indikovaný na liečbu nasledujúcich infekcií u dospelých a detí starších ako 2 roky (pozri časti 4.2 a 5.1):

Dospelí a dospievajúci

- Závažná 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, alebo sa predpokladá v súvislosti s ktoroukoľvek z infekcií uvedených vyššie.

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

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

Deti vo veku 2 až 12 rokov

- Komplikované intraabdominálne infekcie

Piperacillin/Tazobactam AptaPharma sa môže použiť na liečbu detí s neutropéniou s horúčkou s podozrením na bakteriálnu infekciu.

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 AptaPharma závisia od závažnosti a miesta infekcie a suspektných patogénov.

Dospelí a dospelievajúci pacienti

Infekcie

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

Odporúčaná dávka pre pacientov s neutropéniou s nozokomiálnou pneumóniou a bakteriálnymi infekciami je 4 g piperacilínu/0,5 g tazobaktámu podávaná každých 6 hodín. Tento režim sa môže tiež použiť v liečbe pacientov s inými indikovanými infekciami, najmä ak sú závažné.

Nasledujúca tabuľka uvádza frekvenciu liečby a odporúčanú dávku pre dospelých a dospelievajúcich pacientov podľa indikácie alebo stavu:

| Frekvencia liečby | Piperacillin/Tazobactam AptaPharma 4 g/0,5 g |
|--------------------------|---|
| Každých 6 hodín | Závažná pneumónia |
| | Dospelí pacienti s neutropéniou s horúčkou s podozrením na bakteriálnu infekciu |
| Každých 8 hodín | Komplikované infekcie močových ciest (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 poruchy funkcie obličiek nasledovne (u každého pacienta sa musia starostlivo sledovať prejavy toxicity liečiv a podľa toho sa má upraviť dávka lieku a interval podávania):

| Klírens kreatinínu (ml/min) | Piperacillin/Tazobactam AptaPharma (odporúčaná dávka) |
|------------------------------------|--|
| > 40 | Nie je potrebná žiadna úprava dávky |
| 20 - 40 | Odporúčaná maximálna dávka: 4 g/0,5 g každých 8 hodín |
| < 20 | Odporúčaná maximálna dávka: 4 g/0,5 g každých 12 hodín |

Pacientom podstupujúcim hemodialýzu sa má podať jedna ďalšia dávka 2 g/0,25 g

piperacilínu/tazobaktámu, ktorá má nasledovať po každej dialýze, pretože hemodialýzou sa odstráni 30 – 50 % piperacilínu za 4 hodiny.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

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

Pediatrická populácia (vo veku 2 – 12 rokov)

Infekcie

Nasledujúca tabuľka uvádza frekvenciu liečby a dávku podľa telesnej hmotnosti pre pediatrických pacientov vo veku 2 – 12 rokov podľa indikácie alebo 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 byť prekročená maximálna dávka 4 g/0,5 g počas 30 minút.

Porucha funkcie obličiek

Intravenózna dávka sa má upraviť podľa stupňa aktuálnej poruchy funkcie obličiek nasledovne (u každého pacienta sa musia starostlivo sledovať prejavy toxicity liečiv a podľa toho sa má upraviť dávka lieku a interval podávania):

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

Deťom podstupujúcim hemodialýzu sa má podať jedna ďalšia dávka 40 mg piperacilínu/5 mg tazobaktámu/kg telesnej hmotnosti, ktorá má nasledovať po každej dialýze.

Deti mladšie ako 2 roky

Bezpečnosť a účinnosť lieku Piperacillin/Tazobactam AptaPharma sa u detí vo veku 0 – 2 roky nestanovila. K dispozícii nie sú žiadne údaje z kontrolovaných klinických skúšaní.

Dĺžka liečby

Zvyčajná dĺžka liečby pre väčšinu indikácií je v rozmedzí 5 – 14 dní. Dĺžka liečby sa však má riadiť závažnosťou infekcie, patogénom (patogénmi), klinickou a baktériologickou odpoveďou pacienta na liečbu.

Spôsob podávania

Piperacillin/Tazobactam AptaPharma 2 g/0,25 g sa podáva intravenóznou infúziou (počas 30 minút).
Piperacillin/Tazobactam AptaPharma 4 g/0,5 g sa podáva intravenóznou infúziou (počas 30 minút).

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo iné penicilínové antibiotiká.

Anamnéza závažnej akútnej alergickej reakcie na 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 založená na faktoroch ako sú závažnosť infekcie a prevalencia rezistencie na iné vhodné antibiotiká.

Pred začatím liečby liekom Piperacillin/Tazobactam AptaPharma je potrebné starostlivo zistiť anamnézu predchádzajúcich hypersenzitívnych reakcií na penicilíny, iné betalaktámové liečivá (napr. cefalosporíny, monobaktámy alebo karbapenémy) alebo iné alergény. U pacientov liečených penicilínmi vrátane piperacilínu/tazobaktámu sa hlásili závažné a niekedy fatálne hypersenzitívne reakcie (anafylaktické/anafylaktoidné reakcie [vrátane šoku]). Tieto reakcie sa s väčšou pravdepodobnosťou vyskytujú u osôb s precitlivenosťou na viaceré alergény v anamnéze. Závažné hypersenzitívne reakcie vyžadujú ukončenie liečby antibiotikom a môže byť potrebné podanie adrenalínu a prijatie ďalších urgentných opatrení.

Piperacillin/Tazobactam AptaPharma môže spôsobiť závažné kožné nežiaduce reakcie, ako sú Stevensov–Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi a akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (pozri časť 4.8). Ak sa u pacientov objaví kožná vyrážka, majú byť starostlivo sledovaní a podávanie lieku Piperacillin/Tazobactam AptaPharma je nevyhnutné ukončiť, ak sa lézie rozširujú.

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 aktivity charakterizovanej klinickými prejavmi a príznakmi rozsiahleho systémového zápalu (napr. horúčka, hepatosplenomegália, hypetriacyloglycerolémia, hypofibrinogénemia, zvýšenie sérového feritínu, cytopénia a hemofagocytóza). Pacienti, u ktorých sa objavia skoré prejavy patologickej imunitnej aktivity, musia byť okamžite vyšetrení. Ak sa stanoví diagnóza HLH, liečba piperacilínom/tazobaktámom sa má ukončiť.

Pseudomembranózna kolitída vyvolaná antibiotikami sa môže prejavovať závažnou pretrvávajúcou hnačkou, ktorá môže byť život ohrozujúca. Príznaky pseudomembranózneho kolitídy sa môžu vyskytnúť počas antibiotickej liečby alebo po nej. V týchto prípadoch sa má podávanie lieku Piperacillin/Tazobactam AptaPharma ukončiť.

Liečba liekom Piperacillin/Tazobactam AptaPharma môže viesť k vzniku rezistentných mikroorganizmov, ktoré môžu spôsobiť superinfekciu.

U niektorých pacientov liečených betalaktámovými antibiotikami sa objavili prejavy krvácania. Tieto reakcie sa niekedy spájali s abnormalitami vo výsledkoch koagulačných testov ako napríklad času zrážania, agregácie trombocytov a protrombínového času a vyskytujú sa s väčšou pravdepodobnosťou u pacientov so zlyhávaním obličiek. Ak sa objavia prejavy krvácania, liečba antibiotikom sa má ukončiť a má sa začať vhodná liečba.

Môže sa vyskytnúť leukopénia a neutropénia, predovšetkým počas dlhodobej liečby; preto sa má pravidelne vyhodnocovať hematopoetická funkcia.

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

Hypokaliémia sa môže vyskytnúť u pacientov s nízkou hladinou draslíka alebo u pacientov, ktorí

súbežne užívajú lieky, ktoré môžu znížiť hladiny draslíka. U týchto pacientov sa odporúča pravidelné sledovanie elektrolytov.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov podstupujúcich hemodialýzu sa má piperacilín/tazobaktám používať s opatrnosťou vzhľadom na jeho potenciálnu nefrotoxicitu (pozri časť 4.8). Podľa stupňa poruchy funkcie obličiek sa majú upraviť intravenózne dávky a intervaly podávania (pozri časť 4.2).

V sekundárnej analýze s použitím údajov z veľkého multicentrového, randomizovaného, kontrolovaného klinického skúšania, v ktorom sa skúmala rýchlosť glomerulárnej filtrácie (*glomerular filtration rate*, GFR) po podaní často používaných antibiotík u kriticky chorých pacientov, sa použitie kombinácie piperacilínu/tazobaktámu spájalo s nižším stupňom zlepšenia reverzibilnej GFR v porovnaní s inými antibiotikami. Táto sekundárna analýza dospela k záveru, že kombinácia piperacilínu/tazobaktámu bola u týchto pacientov príčinou oneskorenej obnovy funkcie obličiek.

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

Sodík

Piperacillin/Tazobactam AptaPharma 2 g/0, 25 g

Tento liek obsahuje 108 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 5,4 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Piperacillin/Tazobactam AptaPharma 4 g/0,5 g

Tento liek obsahuje 216 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 10,8 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Musí sa vziať do úvahy u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nedepolarizujúce myorelaxanciá

Keď sa piperacilín podáva súbežne s vekuróniom dochádza k predĺženiu neuromuskulárnej blokády spôsobenej vekuróniom. Vzhľadom na ich podobný mechanizmus účinku sa očakáva, že neuromuskulárna blokáda spôsobená akýmkoľvek nedepolarizujúcimi myorelaxanciami sa môže predĺžiť v prítomnosti piperacilínu.

Antikoagulanciá

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

Metotrexát

Piperacilín môže znížiť vylučovanie metotrexátu; aby sa predišlo toxicite liečiva, majú sa preto u pacientov sledovať sérové koncentrácie metotrexátu.

Probenecid

Podobne ako pri iných penicilínoch, súbežné podávanie probenecidu a kombinácie piperacilínu/tazobaktámu spôsobuje predĺženie biologického polčasu a zníženie renálneho klirensu piperacilínu aj tazobaktámu; napriek tomu však maximálne plazmatické koncentrácie ani jedného z liečiv nie sú ovplyvnené.

Aminoglykozidové antibiotiká

Piperacilín, buď samotný alebo s tazobaktámom, významne neovplyvnil farmakokinetiku tobramycínu

u osôb s normálnou funkciou obličiek a s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek. Farmakokinetika piperacilínu, tazobaktámu a metabolitu M1 taktiež nebola významne ovplyvnená podávaním tobramycínu.

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

Informácie týkajúce sa podávania kombinácie piperacilínu/tazobaktámu s aminoglykozidovými antibiotikami nájdete v častiach 6.2 a 6.6.

Vankomycín

Skúšania poukázali na zvýšený výskyt akútneho poškodenia obličiek u pacientov, ktorým sa súbežne podávali kombinácia piperacilín/tazobaktám a vankomycín v porovnaní s podávaním samotného vankomycínu (pozri časť 4.4). V niektorých z týchto skúšaní sa hlásilo, že táto interakcia závisí od dávky vankomycínu.

Medzi kombináciou piperacilínu/tazobaktámu a vankomycínom sa nezaznamenali žiadne farmakokinetické interakcie.

Vplyv na laboratórne testy

Podobne ako pri iných penicilínoch, neenzymatické metódy stanovenia glukózy v moči môžu viesť k falošne pozitívnym výsledkom. Počas liečby liekom Piperacillin/Tazobactam AptaPharma sa preto odporúča enzymatické stanovenie glukózy v moči.

Mnoho chemických metód stanovenia proteínov v moči môže viesť k falošne pozitívnym výsledkom. Stanovenie proteínov testovacími prúžkami nie je ovplyvnené.

Priamy Coombsov test môže byť pozitívny.

U pacientov liečených liekom Piperacillin/Tazobactam AptaPharma môžu testy *Platelia Aspergillus* EIA (Bio-Rad Laboratories) viesť k falošne pozitívnym výsledkom. Pri testoch *Platelia Aspergillus* EIA (Bio-Rad Laboratories) boli hlásené skrížené reakcie s neaspergilovými polysacharidmi a polyfuranózami.

U pacientov liečených liekom Piperacillin/Tazobactam AptaPharma sa majú pozitívne výsledky 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 lieku Piperacillin/Tazobactam AptaPharma u tehotných žien.

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

Piperacilín a tazobaktám prechádzajú cez placentu. Kombinácia piperacilínu/tazobaktámu sa má používať počas gravidity len v prípade, ak je to jednoznačne indikované, t.j. iba ak očakávaný prínos preváži možné riziká pre tehotnú ženu a plod.

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Oplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie týkajúce sa účinku na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou je hnačka (vyskytujúca sa u 1 z 10 pacientov). Pseudomembranózna kolitída a toxická epidermálna nekrolýza, ktoré patria medzi najzávažnejšie nežiaduce reakcie, sa vyskytujú u 1 až 10 pacientov z 10 000. Frekvencie pancytopenie, anafylaktického šoku a Stevensovho-Johnsonovho syndrómu sa zo súčasných dostupných údajov nedajú odhadnúť.

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie podľa triedy orgánových systémov a podľa preferovaného termínu databázy MedDRA. V každej skupine frekvencií sú nežiaduce účinky uvedené v poradí podľa klesajúcej 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 (nedá sa odhadnúť 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 | | |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | | | | krvácanie z nosa | 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, makulopapulózna 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 | | | | | zlyhanie obličiek, tubulointerstiálna nefritída* |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | | horúčka, reakcia v mieste podania injekcie | zimnica | | |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia | | zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy, zvýšenie hladiny aspartátaminotransferázy, zníženie celkovej hladiny proteínov, zníženie hladiny albumínu v krvi, pozitívny výsledok priameho Coombsovho testu, zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi, zvýšenie hladiny alkalickéj fosfatázy v krvi, zvýšenie hladiny močoviny v krvi, predĺženie aktivovaného parciálneho tromboplastinového času | zníženie hladiny glukózy v krvi, zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi, predĺženie protrombínového času | | predĺženie času krvácania, zvýšenie hladiny gamaglutamyltransferázy |

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

Liečba piperacilínom u pacientov s cystickou fibrózou sa spája so zvýšeným výskytom horúčky a vyrážok.

Skupinové účinky betalaktamových antibiotík

Betalaktamové antibiotiká vrátane kombinácie 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

Príznaky

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady predávkovania kombináciou piperacilín/tazobaktám. Väčšina týchto zaznamenaných udalostí, vrátane nauzei, vracania a hnačky, bola tiež hlásená pri zvyčajnej odporúčanej dávke. U pacientov sa môže vyskytnúť neuromuskulárna dráždivosť alebo záchvaty po intravenóznom podávaní dávok vyšších ako sú odporúčané dávky (najmä v prípade zlyhávania obličiek).

Liečba

V prípade predávkovania sa má liečba kombináciou piperacilín/tazobaktám 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 znížiť hemodialýzou (pozri časť 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibiotiká na systémové použitie, kombinácie penicilínov vrátane inhibitorov 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 mnohých betalaktamáz, ktoré zvyčajne spôsobujú rezistenciu na penicilíny a cefalosporíny, ale neinhibuje enzýmy AmpC alebo metalobetalaktamázy. Tazobaktám rozširuje antibiotické spektrum piperacilínu tak, aby zahŕňalo mnohé baktérie produkujúce betalaktamázy, ktoré získali rezistenciu na samotný piperacilín.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

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

Mechanizmus rezistencie

Dva hlavné mechanizmy rezistencie na kombináciu piperacilín/tazobaktám sú:

- Inaktivácia piperacilínovej zložky tými betalaktamázami, ktoré nie sú inhibované tazobaktámom: betalaktamázy molekulárnej triedy B, C a D.
- Zmena proteínov viažucich penicilín (*penicillin-binding proteins*, PBP), čo vedie k zníženiu afinity piperacilínu k molekulárnemu cieľu v baktériách.

Okrem toho, zmeny v permeabilite bakteriálnej membrány, rovnako ako aj expresia mnoholiečivových efluxných púmp, môžu viesť alebo prispieť k bakteriálnej rezistencii na kombináciu

piperacilín/tazobaktám, hlavne u gramnegatívnych baktérií.

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) stanovil na testovanie citlivosti tieto kritériá interpretácie minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) kombinácie piperacilín/tazobaktám: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Citlivosť

Prevalencia získanej rezistencie sa pre vybrané druhy môže líšiť v závislosti od geografickej polohy a času; lokálne informácie týkajúce sa rezistencie sú potrebné predovšetkým pri liečbe závažných infekcií. Ak je lokálna prevalencia rezistencie taká, že prospešnosť antibiotika je prinajmenšom pri niektorých typoch infekcií sporná, je potrebné sa poradiť s odborníkom.

| Skupiny príslušných druhov baktérií podľa citlivosti na piperacilín/tazobaktám |
|--|
| BEŽNÉ CITLIVÉ DRUHY |
| <u>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (iba izoláty citlivé na ampicilín alebo penicilín) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (iba izoláty citlivé na meticilín) <i>Staphylococcus spp.</i> , koaguláza-negatívne, (iba izoláty citlivé na meticilín) <i>Streptococcus agalactiae</i> (streptokoky skupiny B) [†] <i>Streptococcus pyogenes</i> (streptokoky skupiny A) [†] |
| <u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i> |
| <u>Anaeróbne grampozitívne mikroorganizmy</u> <i>Clostridium spp.</i> <i>Eubacterium spp.</i> Anaeróbne grampozitívne koky ^{††} |
| <u>Anaeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u> Skupina <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Porphyromonas spp.</i> <i>Prevotella spp.</i> |
| DRUHY, PRI KTORÝCH MÔŽE BYŤ PROBLÉMOM ZÍSKANÁ REZISTENCIA |
| <u>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> [†] Skupina <i>Streptococcus viridans</i> [†] |
| <u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia spp.</i> |

| PRIRODZENE REZISTENTNÉ MIKROORGANIZMY |
|--|
| <u>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i> |
| <u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella spp.</i> <i>Ochrobactrum anthropic</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> |
| <u>Iné mikroorganizmy</u> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> |
| † Streptokoky sú baktérie neprodukujúce betalaktamázu; rezistencia u týchto mikroorganizmov súvisí so zmenami proteínov viažucich penicilín (PBP), a preto sú citlivé izoláty citlivé na samotný piperacilín. Rezistencia na penicilín nebola hlásená pre <i>S. pyogenes</i> . †† Vrátane <i>Anaerococcus</i> , <i>Finegoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> a <i>Peptostreptococcus spp.</i> |

Klinické skúšanie Merino (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 horšej (non-inferiornej) 30-dňovej mortalite u dospelých pacientov s infekciami krvného obehu spôsobenými baktériami *E. coli* alebo *K. pneumoniae* necitlivými na ceftriaxón.

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

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

Ku klinickému a mikrobiologickému vyličeniu (sekundárne výsledky) do 4. dňa došlo u 121 zo 177 pacientov (68,4 %) v skupine liečenej piperacilínom/tazobaktámom v porovnaní so 138 zo 185 (74,6 %) pacientov randomizovaných do skupiny na liečbu meropenémom (rozdiel rizík, 6,2 % [95 % IS -15,5 % až 3,1 %]; P = 0,19). V prípade sekundárnych výsledkov boli štatistické testy obojstranné, pričom sa za významnú považovala hodnota P < 0,05.

V tomto klinickom skúšaní bola zistená nerovnováha v mortalite medzi skúšanými skupinami. Predpokladalo sa, že úmrtia v skupine liečenej piperacilínom/tazobaktámom súviseli skôr so základnými ochoreniami, než so sprievodnou infekciou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Maximálne koncentrácie kombinácie piperacilín/tazobaktám 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 vzájomne ovplyvnená prítomnosťou druhého liečiva. Väzba metabolitu tazobaktámu na proteíny je zanedbateľná.

Piperacilín/tazobaktám sa v rozsiahlej miere distribuujú v tkanivách a telových tekutinách vrátane sliznice čreva, žlčníka, pľúc, žlče a kostí. Priemerné koncentrácie v tkanivách predstavujú spravidla 50 % až 100 % plazmatických koncentrácií. Distribúcia do mozgovomiechového moku je u pacientov bez zápalu mozgových blán nízka, podobne ako pri iných penicilínoch.

Biotransformácia

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

Eliminácia

Piperacilín a tazobaktám sa eliminujú obličkami prostredníctvom glomerulárnej filtrácie a tubulárnej sekrécie.

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

Po jednorazovom alebo viacnásobnom podaní piperacilínu/tazobaktámu zdravým osobám sa plazmatický polčas piperacilínu a tazobaktámu pohyboval od 0,7 do 1,2 hodiny a nebol ovplyvnený dávkou ani trvaním infúzie. Eliminačné polčasy piperacilínu aj tazobaktámu sa zvýšia so znižujúcim sa renálnym klírensom.

Tazobaktám významne neovplyvňuje farmakokinetiku piperacilínu. 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 cirhózou pečene v porovnaní so zdravými osobami.

Biologický polčas piperacilínu a tazobaktámu sa zvyšuje so znížením klírensu kreatinínu. Vzostup biologického polčasu je 2-násobný pre piperacilín a 4-násobný pre tazobaktám pri klírense kreatinínu nižšom ako 20 ml/min v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek.

Hemodialýzou sa odstráni 30 % až 50 % piperacilínu/tazobaktámu a navyše 5 % dávky tazobaktámu 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 ako metabolit tazobaktámu.

Pediatričná populácia

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

Starší pacienti

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

Rasa

Nepozoroval sa žiadny rozdiel vo farmakokinetike piperacilínu a 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 štúdiu fertility a všeobecne reprodukcie na potkanoch po intraperitoneálnom podaní tazobaktámu alebo kombinácie piperacilínu/tazobaktámu boli súbežne s materskou toxicitou hlásené pokles vo veľkosti vrhu, nárast prípadov oneskorenej osifikácie plodov a variácie rebier.. Fertilita generácie F1 a embryonálny vývin generácie F2 neboli zhoršené.

V štúdiách teratogenity intravenózne podanie tazobaktámu alebo kombinácie piperacilínu/tazobaktámu myšiam a potkanom viedlo k miernemu zníženiu hmotnosti plodu potkanov pri dávkach toxických pre matku, ale nepreukázalo teratogénne účinky.

U potkanov sa po intraperitoneálnom podaní tazobaktámu alebo kombinácie piperacilínu/tazobaktámu pozorovala porucha peri-/postnatálneho vývinu (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.

Ak sa Piperacillin/Tazobactam AptaPharma používa súbežne s iným antibiotikom (napr. aminoglykozidovými antibiotikami), lieky sa musia podávať oddelene. Miešanie piperacilínu/tazobaktámu s aminoglykozidovými antibiotikami *in vitro* môže spôsobiť významnú inaktiváciu aminoglykozidového antibiotika.

Piperacillin/Tazobactam AptaPharma sa nemá miešať s inými liekmi v injekčnej striekačke alebo infúznej fľaši, keďže nebola stanovená kompatibilita.

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

Piperacillin/Tazobactam AptaPharma sa nemá pridávať ku krvným derivátom alebo albumínovým hydrolyzátom.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené injekčné liekovky: 2 roky

Po rekonštitúcii/riedení:

Chemická a fyzikálna stabilita po rekonštitúcii/riedení bola pred použitím preukázaná až na 24 hodín pri kontrolovanej izbovej teplote (25°C) a 48 hodín pri teplote 2 - 8°C. Pri riedení Ringerovým roztokom s mliečnanom alebo Hartmanovým roztokom sa má zriedený roztok použiť okamžite po príprave.

Všetky kompatibilné rozpúšťadlá sú uvedené v časti 6.6.

Z mikrobiologického hľadiska sa majú rekonštituované a zriedené lieky použiť okamžite.

Ak sa liek nepoužije okamžite, za dĺžku uchovávania pred použitím a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ, pričom by nemali presiahnuť 12 hodín pri teplote 2 °C – 8°C, pokiaľ

rekonštitúcia/riedenie neprebli v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach. Podmienky skladovania týkajúce sa chemickej a fyzikálnej stability uvedené v predchádzajúcom odseku by sa nemali prekročiť.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neotvorené injekčné liekovky: Uchovávajte pri teplote do 25°C.
Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii/riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Piperacillin/Tazobactam AptaPharma 2 g/0,25 g prášok na infúzny roztok

Biely až takmer biely prášok v 30 ml injekčnej liekovke z bezfarebného skla typu I so sivou brómbutylovou gumovou zátkou a fialovo sfarbeným vyklápacím tesnením pozostávajúcim z hliníka a polypropylénového disku.

Piperacillin/Tazobactam AptaPharma 4 g/0,5 g prášok na infúzny roztok

Biely až takmer biely prášok v 48 ml injekčnej liekovke z bezfarebného skla typu I so sivou brómbutylovou gumovou zátkou a červeným vyklápacím tesnením pozostávajúcim z hliníka a polypropylénového disku.

Veľkosti balenia: 1, 5 a 10 injekčných liekoviek v škatuli.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Rekonštituovaný roztok je číry a bezfarebný až svetložltlo sfarbený. Pri príprave a podávaní roztoku sa majú používať štandardné aseptické techniky.

Roztok sa má pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť častíc a zmenu farby. Roztok sa má použiť len vtedy, ak 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. Roztok pretrepávajte, kým sa nerozpustí. Pri nepretržitom pretrepávaní k rekonštitúcii dôjde 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:

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

Rekonštituované roztoky sa musia odobrať z injekčnej liekovky pomocou injekčnej striekačky. Po rekonštitúcii podľa návodu poskytné obsah injekčnej liekovky odobratý 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 (maximálny odporúčaný objem sterilnej vody na injekcie na dávku je 50 ml)
- 9 mg/ml (0,9%) roztok chloridu sodného
- 50 mg/ml (5%) infúzny roztok glukózy

- 50 mg/ml (5%) roztok glukózy v 9 mg/ml (0,9%) injekčnom roztoku chloridu sodného
- Ringerov roztok s mliečnanom
- Hartmanov roztok
- Ringerov roztok s octanom
- Ringerov roztok s octanom/maleinátom

Súbežné podávanie s aminoglykozidovými antibiotikami

Vzhľadom na *in vitro* inaktiváciu aminoglykozidových antibiotík betalaktámových antibiotikami sa odporúča podávať Piperacillin/Tazobactam AptaPharma a aminoglykozidové antibiotiká oddelene. Ak je indikovaná súbežná liečba aminoglykozidovými antibiotikami, Piperacillin/Tazobactam AptaPharma a aminoglykozidové antibiotikum sa majú rekonštituovať a riediť oddelene.

V prípadoch, keď sa odporúča súbežné podávanie, je Piperacillin/Tazobactam AptaPharma kompatibilný so súbežným podávaním prostredníctvom infúznej linky s použitím Y spojky len s nasledujúcimi aminoglykozidovými antibiotikami za nasledujúcich podmienok:

| Aminoglykozidové antibiotikum | Piperacillin/Tazobactam AptaPharma Dávka | Piperacillin/Tazobactam AptaPharma Objem rozpúšťadla (ml) | Rozmedzie koncentrácie aminoglykozidového antibiotika * (mg/ml) | Vhodné rozpúšťadlá |
|-------------------------------|---|--|---|--|
| Amikacín | 2 g/0,25 g 4 g/0,5 g | 50, 100, 150 | 1,75 – 7,5 | 0,9% roztok chloridu sodného alebo 5% roztok glukózy |
| Gentamicín | 2 g/0,25 g 4 g/0,5 g | 50, 100, 150 | 0,7 – 3,32 | 0,9% roztok chloridu sodného alebo 5% roztok glukózy |

* Dávka aminoglykozidového antibiotika má byť stanovená na základe telesnej hmotnosti pacienta, stave infekcie (závažná alebo život ohrozujúca) a funkcie obličiek (klírens kreatinínu).

Kompatibilita lieku Piperacillin/Tazobactam AptaPharma s inými aminoglykozidovými antibiotikami nebola stanovená. Iba koncentrácia a rozpúšťadlá pre amikacín a gentamicín s dávkou lieku Piperacillin/Tazobactam AptaPharma v tabuľke uvedenej vyššie boli stanovené ako kompatibilné na súbežné podávanie infúznou linkou s použitím Y spojky. Súčasné spoločné podávanie infúznou linkou s použitím Y spojky alebo iným spôsobom, ako je uvedené vyššie, môže mať za následok inaktiváciu aminoglykozidového antibiotika liekom Piperacillin/Tazobactam AptaPharma.

Pre inkompatibility, pozri časť 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 REGISTRÁCI

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likozarjeva ulica 6
1000 Lubľana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Piperacillin/Tazobactam AptaPharma 2 g/0,25 g prášok na infúzny roztok: 15/0270/25-S

Schválený text k rozhodnutiu o registrácii, ev. č.: 2023/03756-REG, 2023/03758-REG

Piperacillin/Tazobactam AptaPharma 4 g/0,5 g prášok na infúzny roztok: 15/0271/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2025