

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Piperacilină/Tazobactam AptaPharma 2 g/0,25 g pulbere pentru soluție perfuzabilă  
Piperacilină/Tazobactam AptaPharma 4 g/0,5 g pulbere pentru soluție perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

*Piperacilină/Tazobactam AptaPharma 2 g/0,25 g pulbere pentru soluție perfuzabilă*

Fiecare flacon conține piperacilină sodică (echivalent cu piperacilină 2 g) și tazobactam sodic (echivalent cu tazobactam 0,25 g).

*Piperacilină/Tazobactam AptaPharma 4 g/0,5 g pulbere pentru soluție perfuzabilă*

Fiecare flacon conține piperacilină sodică (echivalent cu piperacilină 4 g) și tazobactam sodic (echivalent cu tazobactam 0,50 g).

#### Excipient cu efect cunoscut

*Piperacilină/Tazobactam AptaPharma 2 g/0,25 g pulbere pentru soluție perfuzabilă*

Fiecare flacon de Piperacilină/Tazobactam AptaPharma 2 g/0,25 g conține sodiu 108 mg (4,7 mmol).

*Piperacilină/Tazobactam AptaPharma 4 g/0,5 g pulbere pentru soluție perfuzabilă*

Fiecare flacon de Piperacilină/Tazobactam AptaPharma 4 g/0,5 g conține sodiu 216 mg (9,4 mmol).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere de culoare albă până la aproape albă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

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

#### **Adulți și adolescenți**

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

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

Piperacilină/Tazobactam AptaPharma poate fi utilizat pentru tratamentul pacienților cu neutropenie, însoțită de febră presupusă a fi datorată unei infecții bacteriene.

Notă: Utilizarea pentru bacteriemia cauzată de *E. coli* și *K. pneumoniae* producătoare de beta-lactamaze cu spectru extins (BLSE) (rezistente la ceftriaxonă), nu este recomandată la pacienții adulți, vezi pct. 5.1

#### **Copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 ani**

- Infecții intraabdominale complicate

Piperacilină/Tazobactam AptaPharma poate fi utilizat în cadrul abordării terapeutice la pacienții copii cu neutropenie, care prezintă febră presupusă a fi determinată de o infecție bacteriană.

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

## **4.2 Doze și mod de administrare**

### Doze

Doza și frecvența administrării de Piperacilină/Tazobactam AptaPharma depind de severitatea și localizarea infecției și de microorganismele patogene prezumtive.

### *Adulți și adolescenți*

#### Infecții

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

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

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

| <b>Frecvența de administrare</b> | <b>Piperacilină/Tazobactam AptaPharma 4 g/0,5 g</b>                                               |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| La interval de 6 ore             | Pneumonie severă                                                                                  |
|                                  | Pacienți cu neutropenie, care prezintă febră presupusă a fi determinată de o infecție bacteriană. |
| La interval de 8 ore             | Infecții ale tractului urinar complicate (incluzând pielonefrită)                                 |
|                                  | Infecții intra-abdominale complicate                                                              |
|                                  | Infecții cutanate și ale țesuturilor moi (incluzând infecțiile piciorului)                        |

### *Insuficiență renală*

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

| <b>Clearance-ul creatininei<br/>(ml/minut)</b> | <b>Piperacilină/Tazobactam AptaPharma<br/>(doză recomandată)</b> |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| > 40                                           | Nu este necesară ajustarea dozei                                 |

|         |                                                           |
|---------|-----------------------------------------------------------|
| 20 - 40 | Doza maximă recomandată: 4 g/0,5 g la intervale de 8 ore  |
| < 20    | Doza maximă recomandată: 4 g/0,5 g la intervale de 12 ore |

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

#### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

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

#### *Pacienți vârstnici*

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

#### *Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2-12 ani)*

#### Infecții

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

| <b>Doza în funcție de greutatea corporală și frecvența de administrare</b>                  | <b>Indicație/afecțiune</b>                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Piperacilină 80 mg/tazobactam 10 mg pe kilogram greutate corporală, la interval de 6 ore    | Copii cu neutropenie și febră presupuse a fi datorate unor infecții bacteriene* |
| Piperacilină 100 mg/tazobactam 12,5 mg pe kilogram greutate corporală, la interval de 8 ore | Infecții intra-abdominale complicate*                                           |

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

#### *Insuficiență renală*

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

| <b>Clearance-ul creatininei (ml/minut)</b> | <b>Piperacilină/Tazobactam AptaPharma (doza recomandată)</b>        |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| > 50                                       | Nu este necesară ajustarea dozei                                    |
| ≤ 50                                       | Piperacilină 70 mg / tazobactam 8,75 mg pe kg, la interval de 8 ore |

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

#### *Administrare la copii cu vârsta sub 2 ani*

Siguranța și eficacitatea combinației Piperacilină/Tazobactam AptaPharma la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 2 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date provenite din studii clinice controlate.

#### **Durata tratamentului**

Pentru majoritatea indicațiilor terapeutice, durata uzuală a tratamentului este cuprinsă în intervalul 5-14 zile. Cu toate acestea, durata tratamentului trebuie stabilită în funcție de severitatea infecției, de

agentul(ții) patogen(i) și de evoluția clinică și bacteriologică a pacientului.

#### Mod de administrare

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

Piperacilină/Tazobactam AptaPharma 4 g/0,5 g se administrează în perfuzie intravenoasă (în decurs de 30 de minute).

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

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanțele active, la oricare dintre substanțele antibacteriene din clasa penicilinelor.

Antecedente de reacții alergice severe acute la oricare alte substanțe active beta-lactamice (de exemplu cefalosporină, monobactam sau carbapenem)..

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

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

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

Piperacilină/Tazobactam AptaPharma poate determina apariția de reacții cutanate grave, cum ar fi sindromul Stevens – Johnson, necroliză epidermică toxică, reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice și pustuloză exantematică acută generalizată (vezi pct 4.8). Dacă apare o erupție cutanată, pacienții trebuie strict monitorizați și administrarea de piperacilină/tazobactam trebuie oprită dacă leziunile progresează.

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

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

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

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

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

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

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

### **Insuficiență renală**

Din cauza potențialului nefrototoxic (vezi pct 4.8), piperacilină/tazobactam trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală sau la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă. Dozele administrate intravenos și intervalele dintre administrările dozelor trebuie ajustate în funcție de gradul disfuncției renale (vezi pct 4.2).

Într-o analiză secundară, pe baza datelor dintr-un studiu clinic extins, multicentric, controlat-randomizat, atunci când s-a evaluat rata de filtrare glomerulară (RFG) după administrarea de antibiotice utilizate frecvent la pacienții în stare critică, administrarea piperacilină/tazobactam a fost asociată cu o rată mai mică a îmbunătățirii RFG reversibilă, în comparație cu alte antibiotice. Această analiză secundară a dus la stabilirea concluziei că piperacilină/tazobactam a cauzat recuperare renală întârziată la acești pacienți.

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

### **Sodiu**

#### **Piperacilină/Tazobactam AptaPharma 2 g/0,25 g**

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

#### **Piperacilină/Tazobactam AptaPharma 4 g/0,50 g**

Acest medicament conține sodiu 216 mg per flacon, echivalent cu 10,8 % din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult

Acest aspect trebuie luat în considerare la pacienții care urmează un regim cu restricție de sodiu.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### **Relaxante musculare nedepolarizante**

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

### **Anticoagulante**

În timpul administrării concomitente cu heparină, anticoagulante orale sau alte medicamente care pot influența sistemul de coagulare a sângelui, incluzând funcția plachetară, testele de coagulare

corespunzătoare trebuie efectuate mai frecvent și este necesară monitorizare periodică.

### **Metotrexat**

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

### **Probenecid**

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

### **Aminoglicozide**

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

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

Pentru informații privind administrarea de piperacilină/tazobactam în asociere cu aminoglicozide, vezi pct 6.2 și 6.6.

### **Vancomicină**

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

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

### **Efecte asupra analizelor de laborator**

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

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

Testul Coombs direct poate fi pozitiv.

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

La pacienții cărora li se administrează Piperacilină/Tazobactam AptaPharma, rezultatele pozitive ale testelor menționate mai sus trebuie confirmate prin alte metode diagnostice.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### **Sarcina**

Nu există date provenite din utilizarea de Piperacilină/Tazobactam AptaPharma la femeile gravide sau aceste date sunt limitate.

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

Piperacilina și tazobactamul traversează placenta. Piperacilina/tazobactamul trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă există indicații clare, adică numai dacă beneficiul terapeutic anticipat depășește riscurile posibile pentru gravidă și făt.

#### Alăptarea

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

#### Fertilitatea

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

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

### 4.8 Reacții adverse

Reacția adversă cel mai frecvent raportată (care a apărut la 1 din 10 pacienți) este diareea.

Printre cele mai grave reacții adverse, colita pseudomembranoasă și necroliza epidermică toxică apar la 1 până la 10 pacienți din 10000. Frecvențele pentru pancitopenie, șoc anafilactic și sindrom Stevens-Johnson nu pot fi estimate din datele disponibile în prezent.

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

| Clasificarea pe aparate, sisteme și organe | Foarte frecvente (≥ 1/10) | Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10) | Mai puțin frecvente (≥ 1/1 000 și < 1/100) | Rare (≥ 1/10 000 și < 1/1 000) | Frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)                                |
|--------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infecții și infestări</b>               |                           | infecții cu <i>Candida</i> *  |                                            | colită pseudomembranoasă       |                                                                                                         |
| <b>Tulburări hematologice și limfatice</b> |                           | trombocitopenie, anemie*      | leucopenie                                 | agranulocitoză                 | pancitopenie*, neutropenie, anemie hemolitică*, trombocitoză*, eozinofilie*                             |
| <b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>   |                           |                               |                                            |                                | șoc anafilactoid*, șoc anafilactic*, reacție anafilactoidă*, reacție anafilactică*, hipersensibilitate* |
| <b>Tulburări</b>                           |                           |                               | hipokaliemie                               |                                |                                                                                                         |

|                                                                 |        |                                                              |                                                                   |                              |                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------|--------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>metabolice și de nutriție</b>                                |        |                                                              |                                                                   |                              |                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Tulburări psihice</b>                                        |        | insomnie                                                     |                                                                   |                              | delirium*                                                                                                                                                                                             |
| <b>Tulburări ale sistemului nervos</b>                          |        | cefalee                                                      | convulsii*                                                        |                              |                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Tulburări vasculare</b>                                      |        |                                                              | hipotensiune arterială, flebită, tromboflebită, hiperemie facială |                              |                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>         |        |                                                              |                                                                   | epistaxis                    | pneumonie euzinofilică                                                                                                                                                                                |
| <b>Tulburări gastro-intestinale</b>                             | diaree | durere abdominală, vărsături, constipație, greață, dispepsie |                                                                   | stomatită                    |                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Tulburări hepatobiliare</b>                                  |        |                                                              |                                                                   |                              | hepatită*, icter                                                                                                                                                                                      |
| <b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>           |        | erupție cutanată tranzitorie, prurit                         | eritem polimorf*, urticarie, erupție maculopapulară*              | necroliză epidermică toxică* | sindrom Stevens-Johnson*, dermatită exfoliativă, reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)*, pustuloză exantematoasă acută generalizată (PEAG)*, dermatită buloasă, purpură |
| <b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b> |        |                                                              | artralgie, mialgie                                                |                              |                                                                                                                                                                                                       |

|                                                                 |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                       |  |                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------|
| <b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>                   |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                       |  | insuficiență renală, nefrită tubulointerstițială *              |
| <b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b> |  | febră, reacție la locul injectării                                                                                                                                                                                                                                                                                       | frisoane                                                                              |  |                                                                 |
| <b>Investigații</b>                                             |  | alanina aminotransferaza crescută, creșterea aspartat aminotransferaze, scăderea totală a proteinelor, scăderea volumului de albumină din sânge, test Coombs direct pozitiv, creșterea creatininei serice, creșterea fosfatazei alcaline, creșterea ureei serice, prelungirea timpului de tromboplastină parțial activat | scăderea glicemiei, creșterea bilirubinei serice, prelungirea timpului de protrombină |  | timp de sângerare prelungit, creșterea gamaglutamiltransferezei |

\* Reacții adverse identificate după punerea pe piață a medicamentului.

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

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

## **Simptome**

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

## **Tratament**

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

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

Concentrațiile plasmatice foarte mari ale piperacilinei sau tazobactamului pot fi reduse prin hemodializă (vezi pct. 4.4).

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Antibiotice de uz sistemic, peniciline în combinații, incluzând inhibitori de beta-lactamază; codul ATC: J01CR05.

#### **Mecanism de acțiune**

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

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

#### **Relația farmacocinetică/farmacodinamică**

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

#### **Mecanism de rezistență**

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

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

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

#### **Valori prag pentru testarea sensibilității**

Criteriile de interpretare CMI (concentrație minimă inhibitoare) pentru testarea sensibilității au fost stabilite de Comitetul European pentru Testarea Sensibilității Antimicrobiene (EUCAST) pentru piperacilină/tazobactam și sunt enumerate aici: [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)

## Sensibilitate

Prevalența rezistenței dobândite poate varia în funcție de aria geografică și în timp pentru speciile selectate, fiind necesare informații despre rezistența locală, în special pentru tratamentul infecțiilor severe. Dacă este necesar, trebuie cerut sfatul unui specialist, când prevalența locală a rezistenței este de așa natură încât utilitatea antibioticului este discutabilă, cel puțin în anumite tipuri de infecții.

| <b>Clasificarea speciilor relevante, în funcție de sensibilitatea la piperacilină /tazobactam</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>SPECII FRECVENT SENSIBILE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <u>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv</u><br><i>Enterococcus faecalis</i> (doar izolate sensibile la ampicilină sau penicilină)<br><i>Listeria monocytogenes</i><br><i>Staphylococcus aureus</i> (doar izolate metilino-sensibile)<br><i>Staphylococcus species, coagulase negative</i> (doar izolate metilino-sensibile)<br><i>Streptococcus agalactiae</i> (streptococci grupa B) <sup>†</sup><br><i>Streptococcus pyogenes</i> (streptococci grupa A) <sup>†</sup>                                                          |
| <u>Microorganisme aerobe Gram-negativ</u><br><i>Citrobacter koseri</i><br><i>Haemophilus influenzae</i><br><i>Moraxella catarrhalis</i><br><i>Proteus mirabilis</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <u>Microorganisme anaerobe Gram-pozitiv</u><br><i>Clostridium spp.</i><br><i>Eubacterium spp.</i><br>Cocci anaerobi gram-pozitiv <sup>††</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <u>Microorganisme anaerobe Gram-negativ</u><br>Grupul <i>Bacteroides fragilis</i><br><i>Fusobacterium spp.</i><br><i>Porphyromonas spp.</i><br><i>Prevotella spp.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>SPECII PENTRU CARE REZISTENȚA DOBÂNDITĂ POATE CONSTITUI O PROBLEMĂ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <u>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv</u><br><i>Enterococcus faecium</i><br><i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>†</sup><br>Grupul <i>Streptococcus viridans</i> <sup>†</sup><br><u>Microorganisme aerobe Gram-negativ</u><br><i>Acinetobacter baumannii</i><br><i>Citrobacter freundii</i><br><i>Enterobacter spp.</i><br><i>Escherichia coli</i><br><i>Klebsiella pneumoniae</i><br><i>Morganella morganii</i><br><i>Proteus vulgaris</i><br><i>Providenci spp.</i><br><i>Pseudomonas aeruginosa</i><br><i>Serratia spp.</i> |
| <b>MICROORGANISME CU REZISTENȚĂ ÎNNĂSCUTĂ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <u>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv</u><br><i>Corynebacterium jeikeium</i><br><u>Microorganisme aerobe Gram-negativ</u><br><i>Burkholderia cepacia</i><br><i>Legionella spp.</i><br><i>Ochrobactrum anthropi</i><br><i>Stenotrophomonas maltophilia</i>                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Alte microorganism</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>Chlamydophila pneumoniae</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| † Streptococii nu sunt bacterii producătoare de $\beta$ -lactamaze; rezistența la aceste organisme se datorează modificărilor proteinelor de legare ale penicilinei (PBP) și, prin urmare, izolatele sensibile sunt sensibile doar la piperacilină. Rezistența la penicilină nu a fost raportată la <i>S. pyogenes</i> . |
| †† Inclusiv speciile <i>Anaerococcus</i> , <i>Finegoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> , și <i>Peptostreptococcus</i>                                                                                                                                                                                   |

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

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

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

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

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

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

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

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

### Distribuție

Atât piperacilina, cât și tazobactamul sunt legate în proporție de aproximativ 30% de proteinele plasmatice. Atât în cazul piperacilinei, cât și al tazobactamului, legarea de proteinele plasmatice nu este influențată de prezența celeilalte substanțe active. Legarea de proteinele plasmatice a metabolitului tazobactamului este neglijabilă.

Combinarea piperacilină/tazobactam se distribuie în proporție mare în țesuturile și lichidele din organism, incluzând mucoasa intestinală, vezica biliară, plămânii, secreția biliară și oasele. Concentrațiile tisulare medii sunt cuprinse, în general, între 50 și 100% din cele plasmatice. Similar altor peniciline, distribuția în lichidul cefalorahidian este redusă la subiecții cu meninge neinflamate.

### Metabolizare

Piperacilina este metabolizată la metabolitul secundar dezetil, puțin activ din punct de vedere microbiologic. Tazobactamul este metabolizat la un singur metabolit, inactiv din punct de vedere microbiologic.

## **Eliminare**

Piperacilina și tazobactamul sunt eliminate pe cale renală, prin filtrare glomerulară și secreție tubulară.

Piperacilina este excretată rapid sub formă nemodificată, 68% din doza administrată apărând în urină. Tazobactamul și metabolitul acestuia sunt eliminați în principal prin excreție renală, 80% din doza administrată sub formă nemodificată și restul sub formă de metabolit unic.

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

După administrarea de doze unice sau repetate de piperacilină/tazobactam la subiecți sănătoși, timpul de înjumătățire plasmatică a piperacilinei și tazobactamului a fost cuprins între 0,7 și 1,2 ore și nu a fost influențat de doză sau durata perfuziei. Timpii de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru piperacilină și tazobactam cresc pe măsura scăderii clearance-ului renal.

Tazobactamul nu modifică semnificativ farmacocinetica piperacilinei. Piperacilina pare să reducă ușor clearance-ul tazobactamului.

## **Grupe speciale de pacienți**

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

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

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

### *Copii și adolescenți*

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

### *Vârstnici*

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

### *Rasă*

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

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

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

La șobolani, un studiu privind efectele administrării intraperitoneale a tazobactamului sau a combinației piperacilină/tazobactam asupra fertilității și a funcției generale de reproducere a raportat scăderea

dimensiunilor puilor născuți și creșterea numărului de feteși cu întârzieri de osificare și modificări ale coastelor și toxicitate maternă concomitentă. Fertilitatea generației F1 și dezvoltarea embrionară a generației F2 nu au fost afectate.

Studiile privind evaluarea teratogenității efectuate la șoareci și șobolani după administrarea intravenoasă de tazobactam sau a combinației piperacilină/tazobactam au demonstrat scăderi ușoare ale greutății feteșilor la șobolani la doze toxice materne dar nu au evidențiat efecte teratogene.

După administrarea intraperitoneală a tazobactamului sau a combinației piperacilină/tazobactam la șobolan, dezvoltarea peri/postnatală a fost afectată (scădere a greutății puilor, creștere a numărului de pui născuți morți, creștere a mortalității puilor) dependent de toxicitatea maternă..

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Fără excipienți.

### **6.2 Incompatibilități**

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

Ori de câte ori Piperacilină/Tazobactam AptaPharma este utilizat concomitent cu un alt antibiotic (de exemplu un aminoglicozid), medicamentele trebuie administrate separat. Amestecarea *in vitro* a antibioticelor beta-lactamice cu aminoglicozide poate determina inactivarea substanțială a aminoglicozidei. Piperacilină/Tazobactam AptaPharma nu trebuie amestecat cu alte medicamente în seringă sau în flaconul de perfuzie, deoarece nu s-a stabilit compatibilitatea.

Din cauza instabilității chimice, Piperacilină/Tazobactam AptaPharma nu trebuie diluat în soluții care conțin numai bicarbonat de sodiu.

Piperacilină/Tazobactam AptaPharma nu trebuie amestecat cu produse din sânge sau hidrolizate de albumină.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Flacon nedeschis: 2 ani

#### **După reconstituire/diluare**

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării după reconstituire/diluare a fost demonstrată timp de până la 24 de ore la temperatura camerei controlate (25 °C) și 48 de ore la 2 - 8 °C. Atunci când este diluată cu soluție Ringer lactat sau soluție Hartmann, soluția diluată trebuie utilizată imediat după preparare.

Pentru toți solvenții compatibili, vezi pct. 6.6.

Din punct de vedere microbiologic, soluțiile reconstituite și diluate trebuie utilizate imediat. În cazul în care nu se utilizează imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu ar trebui să depășească 12 ore la 2-8°C, cu excepția cazului în care reconstituirea și diluarea au avut loc în condiții aseptice controlate și validate. Condițiile de păstrare a stabilității chimice și fizice din paragraful anterior nu trebuie depășite.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Flacon nedeschis: A nu se păstra la temperaturi mai mari de 25°C.

Pentru condițiile de păstrare după reconstituire/diluare a medicamentului, vezi pct. 6.3.

## 6.5 Natura și conținutul ambalajului

### Piperacilină/Tazobactam AptaPharma 2 g/0,25 g pulbere pentru soluție perfuzabilă

Pulbere de culoare albă până la aproape albă într-un flacon din sticlă transparentă tip I de 30 ml, cu un dop din cauciuc bromobutilic gri și un sigiliu detașabil de culoare violet format din aluminiu și un disc de polipropilenă.

### Piperacilină/Tazobactam AptaPharma 4 g/0,5 g pulbere pentru soluție perfuzabilă

Pulbere de culoare albă până la aproape albă într-un flacon din sticlă transparentă tip I de 48 ml, cu un dop din cauciuc bromobutilic gri și un sigiliu detașabil de culoare roșie format din aluminiu și un disc de polipropilenă.

Mărimi de ambalaj: 1 flacon, 5 flacoane sau 10 flacoane.

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

## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Soluția reconstituită este limpede și incoloră până la galben deschis. Trebuie utilizate tehnici aseptice standard pentru prepararea și administrarea soluției.

Înainte de administrare, soluția trebuie inspectată vizual pentru detectarea particulelor și a decolorării. Soluția trebuie utilizată numai dacă este limpede și lipsită de particule.

### **Administrare intravenoasă**

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

| Conținutul flaconului                              | Volumul de solvent* care trebuie adăugat în flacon |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| 2 g/0,25 g (piperacilină 2 g și tazobactam 0,25 g) | 10 ml                                              |
| 4 g/0,5 g (piperacilină 4 g și tazobactam 0,5 g)   | 20 ml                                              |

#### \* Solvenți compatibili pentru reconstituire:

- apă pentru preparate injectabile sterilă
- soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)
- soluții perfuzabile de glucoză (dextroză) 50 mg/ml (5%)
- glucoză 50 mg/ml (5%) în soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)

Soluțiile reconstituite trebuie extrase din flacon cu ajutorul seringii. Atunci când este reconstituit conform instrucțiunilor, conținutul flaconului prelevat cu seringă va furniza cantitatea de piperacilină și tazobactam indicată pe etichetă.

#### Următorii solvenți compatibili pot fi utilizați pentru diluarea suplimentară a soluțiilor reconstituite la volumul dorit (de exemplu, 50 ml până la 150 ml):

- apă pentru preparate injectabile sterilă (volumul maxim recomandat de apă pentru preparate injectabile sterilă per doză este de 50 ml)
- clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)
- soluții perfuzabile de glucoză (dextroză) 50 mg/ml (5%)
- glucoză 50 mg/ml (5%) în soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)
- soluție Ringer lactat
- soluție Hartmann

- soluție Ringer acetat
- soluție Ringer acetat/maleat

#### **Administrarea concomitentă cu aminoglicozide**

Din cauza inactivării *in vitro* a aminoglicozidelor de către antibioticele beta-lactamice, se recomandă ca Piperacilină/Tazobactam AptaPharma și aminoglicozida să fie administrate separat. În cazul în care se indică tratament concomitent cu aminoglicozide, Piperacilină/Tazobactam AptaPharma și aminoglicozida trebuie reconstituite și diluate separat.

În cazul în care se recomandă administrarea concomitentă, Piperacilină/Tazobactam AptaPharma este compatibil pentru administrarea concomitentă prin perfuzie în punct de injecție în Y numai cu următoarele aminoglicozide, în următoarele condiții:

| <b>Aminoglicozidă</b> | <b>Doza de Piperacilină/Tazobactam AptaPharma</b> | <b>Piperacilină/Tazobactam AptaPharma volum diluant (ml)</b> | <b>Aminoglicozidă gama de concentrații* (mg/ml)</b> | <b>Diluanți acceptați</b>            |
|-----------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Amikacină             | 2 g / 0,25 g<br>4 g / 0,5 g                       | 50, 100, 150                                                 | 1,75 – 7,5                                          | Clorură de sodiu 0,9% sau glucoză 5% |
| Gentamicină           | 2 g / 0,25 g<br>4 g / 0,5 g                       | 50, 100, 150                                                 | 0,7 – 3,32                                          | Clorură de sodiu 0,9% sau glucoză 5% |

\* Doza de aminoglicozidă trebuie să se bazeze pe greutatea pacientului, starea infecției (gravă sau amenințătoare de viață) și funcția renală (clearance-ul creatininei).

Compatibilitatea Piperacilină/Tazobactam AptaPharma cu alte aminoglicozide nu a fost stabilită. Numai concentrația și diluanții pentru amikacină și gentamicină cu doza de Piperacilină/Tazobactam AptaPharma menționată în tabelul de mai sus au fost stabilite ca fiind compatibile pentru administrarea concomitentă prin perfuzie în punct de injecție în Y. Coadministrarea simultană prin perfuzie în punct de injecție în Y în orice alt mod decât cel menționat mai sus poate duce la inactivarea aminoglicozidei de către Piperacilină/Tazobactam AptaPharma.

Vezi pct. 6.2 pentru incompatibilități.

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

Numai pentru o singură utilizare. Aruncați orice soluție neutilizată.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Apta Medica Internacional d.o.o.  
Likoarjeva Ulica 6  
1000 Ljubljana  
Slovenia

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

16192/2025/01-03  
16193/2025-01-03

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: August 2025

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

August 2025.