

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Piperacillin/Tazobactam Noridem 2 g/0,25 g pulbere pentru soluție perfuzabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon de 30 ml conține piperacilină sodică 2,085 g, echivalent cu piperacilină 2 g, și tazobactam sodic 0,268 g, echivalent cu tazobactam 0,25 g.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare flacon de Piperacillin/Tazobactam Noridem 2 g/0,25 g conține 4,7 mmol (108,1 mg) de sodiu.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere cristalină albă până la galben deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

Adulți și adolescenți

- Pneumonie severă, inclusiv pneumonie dobândită în spital și pneumonie asociată ventilației mecanice
- Complicații ale infecțiilor tractului urinar (incluzând pielonefrită)
- Complicații ale infecțiilor intra-abdominale
- Complicații ale infecțiilor cutanate și ale țesuturilor moi (incluzând infecțiile piciorului diabetic)

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

Piperacillin/Tazobactam Noridem poate fi utilizat pentru tratamentul pacienților cu neutropenie însoțită de febră presupusă a fi cauzată de infecții bacteriene.

Notă: Utilizarea în cazul bacteriemiei cauzate de *E. coli* și *K. pneumoniae* producătoare de beta-lactamază extinsă (ESBL) (rezistente la ceftriaxonă) nu este recomandată la pacienții adulți, vezi pct. 5.1.

Copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 ani

- Complicații ale infecțiilor intra-abdominale

Piperacilin/Tazobactam Noridem poate fi utilizat pentru tratamentul copiilor cu neutropenie însoțită de febră presupusă a fi cauzată de o infecție bacteriană.

Trebuie luate în considerare recomandările ghidurilor oficiale cu privire la utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza și frecvența administrării Piperacilin/Tazobactam Noridem depind de severitatea și de localizarea infecției și de agenții patogeni prezumptivi.

Pacienți adulți și adolescenți

Infecții

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

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

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

Frecvența de administrare a tratamentului	Piperacilin/Tazobactam Noridem 4 g/0,5 g
La interval de 6 ore	Pneumonie severă
	Adulți cu neutropenie însoțită de febră presupusă a fi cauzată de infecții bacteriene
La interval de 8 ore	Complicații ale infecțiilor tractului urinar (incluzând pielonefrită)
	Complicații ale infecțiilor intra-abdominale
	Infecții cutanate și ale țesuturilor moi (incluzând infecțiile piciorului diabetic)

Pacienți cu insuficiență renală

Doza intravenoasă trebuie ajustată în funcție de gradul real al 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):

Clearance-ul creatininei (ml/min.)	Piperacilin/Tazobactam Noridem (doză recomandată)
> 40	Nu este necesară ajustarea dozei
20 - 40	Doza maximă recomandată: 4 g/0,5 g la interval de 8 ore
< 20	Doza maximă recomandată: 4 g/0,5 g la interval de 12 ore

La pacienții care efectuează ședințe de hemodializă, trebuie administrată o doză suplimentară de piperacilină/tazobactam 2 g/0,25 g 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 și 12 ani)

Infecții

Tabelul următor rezumă frecvența de administrare 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:

Doză în funcție de greutatea corporală și frecvența de administrare a tratamentului	Indicație/afecțiune
Piperacilină 80 mg/tazobactam 10 mg pe kg de greutate corporală, la interval de 6 ore	Copii cu neutropenie însoțită de febră presupusă a fi cauzată de infecții bacteriene*
Piperacilină 100 mg/tazobactam 12,5 mg pe kg de greutate corporală, la interval de 8 ore	Complicații ale infecțiilor intra-abdominale*

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

Pacienți cu insuficiență renală

Doza intravenoasă trebuie ajustată în funcție de gradul real al 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):

Clearance-ul creatininei (ml/min.)	Piperacillin/Tazobactam Noridem (doză recomandată)
> 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 piperacilină 40 mg/tazobactam 5 mg pe kg, după fiecare ședință de dializă.

Utilizarea la copii cu vârsta sub 2 ani

Siguranța și eficacitatea Piperacillin/Tazobactam Noridem 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

Piperacillin/Tazobactam Noridem 2 g/0,25 g se administrează prin perfuzie intravenoasă (în decurs de 30 de minute).

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

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active, la oricare dintre medicamentele antibacteriene din clasa penicilinelor sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Selectarea piperacilinei/tazobactamului pentru tratamentul unui pacient individual trebuie să țină cont de caracterul adecvat al utilizării unei peniciline semisintetice cu spectru larg, pe baza unor factori precum severitatea infecției și prevalența rezistenței la alți agenți antibacterieni adecvați.

Înainte de inițierea tratamentului cu Piperacillin/Tazobactam Noridem, trebuie efectuată o investigație atentă privind reacțiile anterioare de hipersensibilitate la peniciline, la alți agenți beta-lactamici (de exemplu, cefalosporină, monobactam sau carbapenem) și la alți alergeni. Reacții de hipersensibilitate (anafilaactice/anafilactoidice [inclusiv șoc]) grave și ocazional letale au fost raportate la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu peniciline, inclusiv piperacilină/tazobactam. Aceste reacții sunt mai susceptibile să apară la persoanele cu istoric de sensibilitate la alergeni multipli. Reacțiile grave de hipersensibilitate impun întreruperea antibioticului și pot necesita administrarea de epinefrină și alte măsuri de urgență.

Piperacillin/Tazobactam Noridem poate determina reacții adverse cutanate severe, cum ar fi sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice și pustuloză exantematoasă generalizată acută (vezi pct. 4.8). Dacă pacienții dezvoltă o erupție cutanată, aceștia trebuie monitorizați îndeaproape, iar administrarea de Piperacillin/Tazobactam Noridem trebuie întreruptă dacă leziunile progresează.

Limfohistiocitoză hemofagocitică (LHH): Au fost raportate cazuri de LHH la pacienții tratați cu piperacilină/tazobactam, deseori după un tratament mai lung de 10 zile. LHH este un sindrom cu risc vital, de activare imunitară patologică, caracterizat prin semne și simptome clinice de inflamație sistemică excesivă (de exemplu, febră, hepatosplenomegalie, hipertrigliceridemie, hipofibrinogenemie, creșterea valorii feritinei serice, citopenie și hemofagocitoză). Pacienții care dezvoltă manifestări precoce de activare imunitară patologică 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 severă, persistentă, care poate pune viața în pericol. Simptomele colitei pseudomembranoase pot apărea în timpul tratamentului antibacterian sau după acesta. În aceste cazuri, administrarea de Piperacillin/Tazobactam Noridem trebuie întreruptă.

Tratamentul cu Piperacillin/Tazobactam Noridem poate conduce la apariția organismelor rezistente, care ar putea provoca suprainfecții.

La unii pacienți cărora li s-au administrat antibiotice beta-lactamice au apărut manifestări hemoragice. Aceste reacții au fost uneori asociate cu rezultate anormale ale analizelor de coagulare, cum ar fi timpul de coagulare, agregarea plachetară și timpul de protrombină, și este mai probabil să apară la pacienții cu insuficiență renală. Dacă apar manifestări hemoragice, administrarea antibioticului trebuie întreruptă și trebuie instituit un tratament adecvat.

Leucopenia și neutropenia pot apărea mai ales în timpul tratamentului prelungit; prin urmare, trebuie efectuată evaluarea periodică a funcției hematopoietice.

La fel ca în tratamentul cu alte peniciline pot apărea complicații neurologice sub formă de convulsii (crize convulsive) atunci când se administrează doze mari, în special la pacienții cu afectarea funcției renale (vezi pct. 4.8).

Piperacilin/Tazobactam Noridem 2 g/0,25 g conține sodiu 108,1 mg per doză, echivalent cu 5,4 % din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Doza zilnică maximă de medicament conține sodiu 864,6 mg, echivalent cu 43,24 % din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu la adult.

Se consideră că Piperacilin/Tazobactam Noridem 2 g/0,25 g au un conținut „ridicat” de sodiu. Acest lucru trebuie luat în considerare în special pentru persoanele care urmează un regim alimentar cu conținut scăzut de sare.

Hipokaliemia poate apărea la pacienții cu rezerve scăzute de potasiu sau la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente care pot scădea nivelul de potasiu; la acești pacienți pot fi recomandate determinări periodice ale electroliților.

Insuficiență renală

Din cauza nefrotoxicității potențiale (vezi pct. 4.8), piperacilina/tazobactam trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență renală sau la pacienții hemodializați. Dozele intravenoase și intervalele de administrare trebuie ajustate în funcție de gradul de afectare a funcției renale (vezi pct. 4.2).

În cadrul unei analize secundare care a utilizat date dintr-un studiu amplu, multicentric, randomizat și controlat, în care s-a examinat rata de filtrare glomerulară (RFG) după administrarea antibioticelor frecvent utilizate la pacienții în stare critică, utilizarea piperacilinei/tazobactamului a fost asociată cu o rată mai mică de îmbunătățire reversibilă a RFG comparativ cu celelalte antibiotice. Această analiză secundară a concluzionat că piperacilina/tazobactam a fost o cauză a recuperării renale întârziate la acești pacienți.

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Relaxante musculare non-depolarizante

Piperacilina administrată concomitent cu vecuroniu a fost implicată în prelungirea efectului blocant neuromuscular al vecuronului. Având în vedere mecanismele de acțiune similare, se anticipează că efectul blocant neuromuscular, produs de oricare dintre relaxantele musculare non-depolarizante, va fi prelungit în prezența piperacilinei.

Anticoagulante

În timpul administrării concomitente de heparină, anticoagulante orale sau alte substanțecare pot influența sistemul de coagulare a sângelui, inclusiv funcția trombocitelor, testele de coagulare corespunzătoare trebuie efectuate mai frecvent și trebuie monitorizate periodic.

Metotrexat

Piperacilina poate reduce eliminarea metotrexatului; prin urmare, nivelurile serice de metotrexat trebuie monitorizate la pacienții tratați, pentru a se evita toxicitatea substanței.

Probenecid

Similar altor peniciline, administrarea concomitentă de probenecid și piperacilină/tazobactam determină un timp de înjumătățire plasmatică mai mare și un clearance renal mai scăzut atât pentru piperacilină, cât și pentru tazobactam; cu toate acestea, concentrațiile plasmatice maxime pentru oricare dintre substanțe nu sunt afectate.

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, a tazobactamului și a metabolitului M1 nu a fost modificată semnificativ prin administrarea tobramicinei.

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

Pentru informații privind administrarea piperacilinei/tazobactamului în asociere cu aminoglicozide, vă rugăm să consultați pct. 6.2 și 6.6.

Vancomicină

Studiile au detectat o incidență crescută a afectării renale acute la pacienții cărora li s-a administrat concomitent piperacilină/tazobactam și vancomicină comparativ cu vancomicina în monoterapie (vezi pct. 4.4). Unele dintre aceste studii au raportat că interacțiunea depinde de doza de vancomicină. Nu au fost observate interacțiuni farmacocinetice între piperacilină/tazobactam și vancomicină.

Efecte asupra analizelor de laborator

Similar altor peniciline, metodele non-enzimatice de măsurare a glicozuriei pot conduce la rezultate fals-pozitive. Prin urmare, în timpul tratamentului cu Piperacillin/Tazobactam Noridem este necesară măsurarea glicozuriei prin metode enzimatic.

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

Testul Coombs direct poate fi pozitiv.

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

Rezultatele pozitive ale testelor menționate mai sus la pacienții cărora li se administrează Piperacillin/Tazobactam Noridem trebuie confirmate prin alte metode diagnostice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea Piperacillin/Tazobactam Noridem la femei gravide nu există sau sunt limitate.

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

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

Un studiu privind fertilitatea la șobolan nu a demonstrat niciun efect asupra fertilității și funcției de reproducere după administrarea de tazobactam intraperitoneal sau piperacilină/tazobactam în asociere (vezi pct. 5.3).

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

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

4.8 Reacții adverse

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

Printre cele mai grave reacții adverse, colita pseudomembranoasă și necroliza epidermică toxică apar la 1 până la 10 pacienți din 10.000. Frecvențele de apariție a pancitopeniei, a șocului anafilactic și a sindromului Stevens-Johnson nu pot fi estimate din datele disponibile.

În tabelul următor, 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.

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)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări		candidoză *		colită pseudomembranoasă	
Tulburări hematologice și limfatice		trombocitopenie , anemie*	leucopenie	agranulocitoză	pancitopenie*, neutropenie, , anemie hemolitică*, trombocitoză*, eozinofilie*
Tulburări ale sistemului imunitar					șoc anafilactoid*, șoc anafilactic*, reacție anafilactoidă*, reacție anafilactică*, hipersensibilitate*

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări metabolice și de nutriție			hipokaliemie		
Tulburări psihiatrice		insomnie			delir
Tulburări ale sistemului nervos		durere de cap	convulsii*		
Tulburări vasculare			hipotensiune arterială, flebită, tromboflebită, înroșire		
Afecțiuni respiratorii, toracice și mediastinale				epistaxis	pneumonie eozinofilică
Tulburări gastrointestinale	diaree	durere abdominală, vărsături, constipație, greață, dispepsie		stomatită	
Tulburări hepatobiliare					hepatită*, icter
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		erupție cutanată, prurit	eritem polimorf*, urticarie, erupție maculopapulară*	necroliză epidermică toxică*	sindrom Stevens-Johnson*, dermatită exfoliativă, reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)*, pustuloză exantematoasă generalizată acută (PEGA)*, dermatită buloasă, purpură
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			artralgie, mialgie		

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)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări renale și ale căilor urinare					insuficiență renală, nefrită tubulointerstițială*
Tulburări generale și la locul de administrare		febră, reacție la locul injectării	frisoane		
Investigații diagnostice		nivel ridicat de alanin aminotransferază, nivel ridicat de aspartat aminotransferază, nivel scăzut de proteine totale, nivel scăzut de albumină în sânge, test Coombs direct pozitiv, nivel ridicat de creatinină în sânge, nivel ridicat de fosfatază alcalină în sânge, nivel ridicat de uree în sânge, prelungirea timpului de tromboplastină parțial activat	nivel scăzut al glicemiei, nivel crescut de bilirubină în sânge, prelungirea timpului de protrombină		prelungirea timpului de sângerare, nivel crescut de gama-glutamyltransferază

*Reacție adversă la medicament (RAM) identificată după introducerea pe piață
Tratamentul cu piperacilină a fost asociat cu o incidență crescută a febrei și erupțiilor cutanate tranzitorii la pacienții cu fibroză chistică.

Efectele clasei de antibiotice beta-lactamice

Antibioticele beta-lactamice, inclusiv piperacilina/tazobactamul, pot conduce la manifestări de encefalopatie și la convulsii (vezi pct. 4.4).

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,

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: Antibacteriene de uz sistemic, peniciline în asocieri, incluzând inhibitori de beta-lactamază; Codul ATC: J01C R05

Mecanism de acțiune

Piperacilina, o penicilină semisintetică cu spectru larg, exercită 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

Timpul în care concentrația plasmatică a medicamentului depășește concentrația minimă inhibitoare ($T > C_{MI}$) 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, precum 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-negative.

Valori prag

Valori prag CMI clinice EUCAST pentru piperacilină/tazobactam (versiunea 14.0, valabilă din 01.01.2024). În scopul testelor de susceptibilitate, concentrația de tazobactam este stabilită la 4 mg/l.

Patogen	Valori prag legate de specie (S</R>), mg/l de piperacilină
<i>Enterobacterales</i> (anterior Enterobacteriaceae)	8/8
<i>Pseudomonas</i> spp.	0,001/16
<i>Staphylococcus</i> spp.	Notă ^{1,2}
<i>Enterococcus</i> spp.	Notă ³
<i>Streptococcus</i> grupurile A, B, C și G ⁵	Notă ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁵	Notă ^{6,7}
Streptococi din grupul viridans ⁵	Notă ⁸
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25/0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Notă ⁹
<i>Bacteroides</i> spp.	2/2
<i>Prevotella</i> spp.	Notă ^{10,11}
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	0,5/0,5 ¹⁰
<i>Clostridium perfringens</i>	0,5/0,5 ¹⁰
<i>Cutibacterium acnes</i>	Notă ^{10,11}
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	4/4
<i>Vibrio</i> spp.	1/1

¹ Majoritatea stafilococilor sunt producători de penicilază, iar unii sunt rezistenți la metilpenicilină. Ambele mecanisme îi fac rezistenți la benzilpenicilină, fenoximetilpenicilină, ampicilină, amoxicilină, piperacilină și ticarcilină. Probele de prelevare bacteriană care se dovedesc sensibile la benzilpenicilină și cefoxitină pot fi considerate sensibile la toate penicilinele. Probele de prelevare bacteriană care se dovedesc rezistente la benzilpenicilină, dar sensibile la cefoxitină, sunt sensibile la combinațiile de inhibitori de β-lactamază, la izoxazolilpeniciline (oxacilină, cloxacilină, dicloxacilină și flucloxacilină) și la nafcilină. În cazul agenților administrați pe cale orală, trebuie să se acorde atenție pentru a obține o expunere suficientă la locul infecției. Probele de prelevare bacteriană care se dovedesc rezistente la cefoxitină sunt rezistente la toate penicilinele. Nicio metodă disponibilă în prezent nu poate detecta în mod fiabil producția de penicilază la toate speciile de stafilococi, însă rezistența la metilpenicilină poate fi detectată cu cefoxitină, conform descrierii.

² *S. saprophyticus* sensibile la ampicilină sunt *mecA*-negative și sensibile la ampicilină, amoxicilină și piperacilină (cu sau fără inhibitor de beta-lactamază).

³ În cazul *E. faecalis*, sensibilitatea la ampicilină, amoxicilină și piperacilină (cu și fără inhibitor de beta-lactamază) este fenotipul așteptat, în timp ce în cazul *E. faecium*, rezistența este frecventă. Probele de prelevare bacteriană rezistente la ampicilină pot fi declarate rezistente la ampicilină, amoxicilină și piperacilină (cu sau fără inhibitor). Pentru bacteriile *E. faecalis* care se dovedesc rezistente la ampicilină prin difuzie pe disc, se confirmă cu un test CMI.

⁴ Sensibilitatea streptococilor din grupele A, B, C și G la peniciline se deduce din sensibilitatea la benzilpenicilină (alte indicații decât meningita), cu excepția

fenoximetilpenicilinei și a izoxazolilpenicilinei pentru streptococul din grupa B, pentru care terapia cu oricare dintre acești agenți este considerată inadecvată.

⁵ Adăugarea unui inhibitor de beta-lactamază nu aduce beneficii clinice suplimentare.

⁶ Pentru a exclude mecanismele de rezistență la antibioticele beta-lactamice se utilizează testul de screening prin difuzie pe disc cu oxacilină 1 μg sau un test CMI de benzilpenicilină. Atunci când rezultatul testului de screening este negativ (diametrul zonei de inhibiție la oxacilină ≥ 20 mm sau CMI de benzilpenicilină $\leq 0,06$ mg/l), toți agenții beta-lactamici pentru care sunt disponibile valori prag clinice, inclusiv cele cu „Notă”, pot fi declarați susceptibili fără teste suplimentare, cu excepția cefaclorului, care, dacă este declarat, trebuie să fie declarat „susceptibil, expunere crescută”. În cazul în care rezultatul testului de screening este pozitiv (diametrul zonei < 20 mm sau CMI de benzilpenicilină $> 0,06$ mg/l):

- Diametrul zonei de inhibiție la oxacilină 9 - 19 mm: Se raportează sensibil (S) fără teste suplimentare la: ampicilină, amoxicilină și piperacilină (fără și cu inhibitor de beta-lactamază), cefepime, cefotaxime, ceftaroline, ceftobiprole, ceftriaxone, imipenem și meropenem.
- Diametrul zonei de inhibiție la oxacilină < 9 mm: Se efectuează teste de susceptibilitate pentru agentul relevant și se interpretează în funcție de valorile prag,

Aceste orientări sunt, de asemenea, valabile pentru valorile prag pentru meningită.

⁷ Susceptibilitate dedusă din ampicilină (alte indicații decât meningita).

⁸ Benzilpenicilina (CMI sau difuzie pe disc) poate fi utilizată pentru depistarea rezistenței streptococilor din grupul viridans la antibiotice beta-lactamice. Probele de prelevare bacteriană clasificate drept negative pot fi declarate sensibile la agenții beta-lactamici pentru care sunt enumerate valorile prag clinice (inclusiv cele cu „Notă”). Probele de prelevare bacteriană clasificate drept pozitive trebuie testate în ceea ce privește susceptibilitatea la agenți individuali sau trebuie raportate ca fiind rezistente.

În cazul mostrelor de prelevare bacteriană depistate ca fiind negative la benzilpenicilină, susceptibilitatea poate fi dedusă din benzilpenicilină sau ampicilină. În cazul mostrelor de prelevare bacteriană depistate ca fiind pozitive la benzilpenicilină, susceptibilitatea poate fi dedusă din ampicilină.

⁹ Susceptibilitatea poate fi dedusă din amoxicilină-acid clavulanic.

¹⁰ Probele de prelevare bacteriană sensibile la benzilpenicilină pot fi declarate sensibile la toți agenții beta-lactamici cu valori prag (inclusiv cele cu Notă) fără teste suplimentare. Probele de prelevare bacteriană rezistente la benzilpenicilină trebuie testate în ceea ce privește sensibilitatea la agenți individuali.

¹¹ La concentrații foarte mici de ampicilină, amoxicilină și piperacilină în combinații de inhibitori, activitatea antimicrobiană *in vitro* a concentrației fixe de inhibitor (2 mg/l pentru acidul clavulanic și 4 mg/l pentru sulbactam și tazobactam) este de așa natură încât se pot obține valori CMI scăzute în mod artificial. Prin urmare, nu se pot stabili valori prag. Acest lucru nu afectează difuzia pe disc, unde concentrația inhibitorului scade proporțional cu concentrația agentului.

Susceptibilitate

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 expert atunci când prevalența locală a rezistenței este de așa natură încât utilitatea medicamentului, cel puțin în tratamentul câtorva tipuri de infecții, este discutabilă.

Grupări ale speciilor relevante în funcție de sensibilitatea la piperacilină/tazobactam
SPECII FRECVENT SENSIBILE
<u>Microorganisme aerobe Gram-pozitive</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (doar probele de prelevare bacteriană sensibile la ampicilină sau penicilină) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (doar probele de prelevare bacteriană sensibile la meticilină) Specia <i>Staphylococcus</i> , <i>coagulazo-negativ</i> , (doar probele de prelevare bacteriană sensibile la meticilină) <i>Streptococcus pyogenes</i> (streptococi din grupul A) [†] <i>Streptococcus agalactiae</i> (streptococi din grupul B) [†]
<u>Microorganisme aerobe Gram-negative</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenza</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Microorganisme anaerobe Gram-pozitive</u> Specia <i>Clostridium</i> Specia <i>Eubacterium</i> Coci anaerobi Gram-pozitivi ^{††}
<u>Microorganisme anaerobe Gram-negative</u> Grupul <i>Bacteroides fragilis</i> Specia <i>Fusobacterium</i> Specia <i>Porphyromonas</i> Specia <i>Prevotella</i>
SPECII PENTRU CARE REZISTENȚA DOBÂNDITĂ POATE CONSTITUI O PROBLEMĂ
<u>Microorganisme aerobe Gram-pozitive</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> [†] <i>Streptococ</i> din grupul <i>viridans</i> <u>Microorganisme aerobe Gram-negative</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> Specia <i>Enterobacter</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumonia</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia ssp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Specia <i>Serratia</i>
MICROORGANISME CU REZISTENȚĂ ÎNNĂSCUTĂ
<u>Microorganisme aerobe Gram-pozitive</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i> <u>Microorganisme aerobe Gram-negative</u> <i>Burkholderia cepacia</i> Specia <i>Legionella</i> <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Alte microorganisme</u>
<i>Chlamydophilia pneumonia</i>

Grupări ale speciilor relevante în funcție de sensibilitatea la piperacilină/tazobactam
SPECII FRECVENT SENSIBILE
<i>Mycoplasma pneumonia</i>
† Streptococii nu sunt bacterii producătoare de β-lactamază; rezistența la aceste organisme se datorează alterărilor proteinelor de legare a penicilinei (PLP) și, prin urmare, probele de prelevare bacteriană sensibile sunt sensibile numai la piperacilină. Rezistența la penicilină nu a fost raportată în cazul <i>S. pyogenes</i> .
†† Inclusiv <i>Anaerococcus</i> , <i>Fingoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> și <i>Peptostreptococcus</i> spp.

Studiul Merino (infecții ale fluxului sanguin cauzate de bacteriile producătoare de ESBL)

În cadrul unui studiu clinic prospectiv, de non-inferioritate, cu grupuri paralele, publicat și randomizat, tratamentul definitiv (și anume, bazat pe susceptibilitatea confirmată in vitro) cu piperacilină/tazobactam, comparativ cu meropenem, nu a determinat o mortalitate non-inferioară la 30 de zile la pacienții adulți cu infecții ale fluxului sanguin cu *E. coli* sau *K. pneumoniae* rezistente la ceftriaxonă.

În total, 23 din 187 de pacienți (12,3 %) randomizați în grupul cu piperacilină/tazobactam au îndeplinit rezultatul primar în ceea ce privește mortalitatea la 30 de zile, comparativ cu 7 din 191 de pacienți (3,7 %) randomizați în grupul cu meropenem (diferență de risc, 8,6 % [II unilateral 97,5 % - ∞ la 14,5 %]; P = 0,90 pentru non-inferioritate). Diferența nu a îndeplinit marja de non-inferioritate de 5 %. Efectele au fost consecvente într-o analiză a populației per-protocol, 18 din 170 de pacienți (10,6 %) îndeplinind rezultatul primar în grupul cu piperacilină/tazobactam comparativ cu 7 din 186 de pacienți (3,8 %) în grupul cu meropenem (diferență de risc, 6,8 % [II unilateral 97,5 % - ∞ la 12,8 %]; P = 0,76 pentru non-inferioritate).

Rezoluția clinică și microbiologică (rezultate secundare) până în ziua 4 a avut loc la 121 din 177 de pacienți (68,4 %) din grupul cu piperacilină/tazobactam comparativ cu 138 din 185 de pacienți (74,6 %), randomizați în grupul cu meropenem (diferență de risc, 6,2 % [II 95 % - 15,5 la 3,1 %]; P = 0,19). Pentru rezultatele secundare, testele statistice au fost bilaterale, cu o valoare P < 0,05 considerată semnificativă.

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Concentrațiile maxime de piperacilină și tazobactam după administrarea a 4 g/0,5 g timp de 30 de minute prin perfuzie intravenoasă sunt de 298 μg/ml și, respectiv, de 34 μg/ml.

Distribuție

Atât piperacilina, cât și tazobactamul sunt legate în proporție de aproximativ 30 % de proteinele plasmatică. Atât în cazul piperacilinei, cât și a tazobactamului, legarea de proteinele plasmatică nu este influențată de prezența celui alt compus. Legarea de proteinele plasmatică a metabolitului tazobactamului este neglijabilă.

Piperacilina/tazobactamul se distribuie pe scară largă în țesuturi și lichide corporale, inclusiv mucoasa intestinală, vezica biliară, plămâni, bilă și oase. Concentrațiile tisulare medii sunt în general de 50 până la 100 % din concentrațiile plasmatică. Distribuția în lichidul cefalorahidian este scăzută la subiecții cu meninge neinflamate, ca în cazul altor peniciline.

Biotransformare

Piperacilina este metabolizată într-un metabolit desetil minor activ din punct de vedere microbiologic. Tazobactamul este metabolizat într-un singur metabolit care s-a dovedit a fi inactiv din punct de vedere microbiologic.

Eliminare

Piperacilina și tazobactamul sunt eliminate renal, prin filtrare glomerulară și secreție tubulară.

Piperacilina este excretată rapid sub formă nemodificată, 68 % din doza administrată apărând în urină. Tazobactamul și metabolitul său sunt eliminați în principal prin excreție renală, 80 % din doza administrată sub formă nemodificată și restul sub formă de metabolit unic. Piperacilina, tazobactamul și desetil-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 de 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 cel al tazobactamului cresc cu aproximativ 25 % și, respectiv, 18 % la pacienți cu ciroză hepatică, comparativ cu subiecții sănătoși.

Timpul de înjumătățire plasmatică al piperacilinei și cel al tazobactamului cresc 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; în plus, 5 % din doza de tazobactam este eliminată sub formă de metabolit al tazobactamului. Prin dializă peritoneală se elimină aproximativ 6 % și 21 % din dozele de piperacilină și, respectiv tazobactam, cel mult 18 % din doza de tazobactam fiind eliminată sub formă de metabolit al tazobactamului.

Copii și adolescenți

Într-o analiză de farmacocinetică populațională, clearance-ul estimat pentru pacienții cu vârstă cuprinsă între 9 luni și 12 ani a fost comparabil cu cel observat la adulți, cu o valoare medie (ES, eroare standard) populațională de 5,64 (0,34) ml/min/kg corp. Clearance-ul estimat al piperacilinei este de 80 % din această valoare pentru copii cu vârstă 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.

Pacienți 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 se poate datora modificărilor clearance-ului creatininei legate de vârstă.

Rasă

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

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice 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 piperacilinei/tazobactamului.

La șobolani, un studiu privind efectele administrării intraperitoneale a tazobactamului sau a asocierii piperacilină/tazobactam asupra fertilității și a funcției generale de reproducere a raportat scăderea dimensiunilor puilor născuți și creșterea numărului de fetoși cu întârzieri de osificare și modificări ale coastelor și toxicitatea maternă concomitentă Fertilitatea generației F1 și dezvoltarea embrionară a generației F2 nu au fost afectate.

Studiile de teratogenitate după administrarea intravenoasă de tazobactam sau asocierea piperacilină/tazobactam la șoarece și șobolan au demonstrat scăderi ușoare ale greutății fetale la șobolan la doze toxice materne dar nu au evidențiat efecte teratogene.

Dezvoltarea peri/postnatală a fost afectată (greutate scăzută a puilor, număr crescut de pui morți la naștere, mortalitate ridicată a puilor) în același timp cu toxicitatea maternă, după administrarea intraperitoneală a tazobactamului sau a asocierii piperacilină/tazobactam la șobolan.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nu există.

6.2 Incompatibilități

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

Când Piperacillin/Tazobactam Noridem se utilizează concomitent cu un alt antibiotic (de exemplu, aminoglicozide), substanțele trebuie administrate separat. Amestecarea antibioticelor beta-lactamice cu o aminoglicozidă *in vitro* poate conduce la inactivarea substanțială a aminoglicozidei. Soluția Ringer lactat (Hartmann) nu este compatibilă cu Piperacillin/Tazobactam Noridem. Piperacillin/Tazobactam Noridem nu trebuie amestecat cu alte substanțe într-o seringă sau într-un flacon de perfuzie, deoarece compatibilitatea nu a fost stabilită.

Din cauza instabilității chimice, Piperacillin/Tazobactam Noridem nu trebuie utilizat cu soluții care conțin doar bicarbonat de sodiu.

Piperacillin/Tazobactam Noridem nu trebuie adăugat în preparate de sânge sau hidrolizate de albumină.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis: 2 ani

Soluție reconstituită în flacon

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru o perioadă de până la 24 de ore atunci când soluția este păstrată la frigider la 2 - 8 °C, atunci când este reconstituită cu unul dintre solvenții compatibili pentru reconstituire (vezi pct. 6.6).

Diluat la 50 ml soluție perfuzabilă

După reconstituire, stabilitatea chimică și fizică a soluțiilor perfuzabile diluate a fost demonstrată pentru o perioadă de până la 24 de ore când soluția este păstrată la frigider la 2 - 8 °C, atunci când este reconstituită cu unul dintre solvenții compatibili pentru diluarea suplimentară a soluției reconstituite la volumele de diluție sugerate (vezi pct. 6.6).

Duratele de păstrare a soluției reconstituite și a soluției diluate suplimentar indicate mai sus nu sunt considerate aditivi (și anume, soluțiile nu pot fi păstrate timp de 24 de ore + 24 de ore).

Din punct de vedere microbiologic, soluțiile reconstituite și diluate trebuie utilizate imediat. În cazul în care nu se utilizează imediat, durata și condițiile de păstrare înainte de utilizare constituie responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu ar trebui să depășească 24 de ore la o temperatură cuprinsă între 2 și 8 °C, cu excepția cazului în care reconstituirea și diluarea au avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flacoane nedeschise: A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din sticlă de 30 ml (Ph. Eur., tip I sau tip III) închise cu dopuri din cauciuc (Ph. Eur., tip I) și sigilate cu capace din aluminiu prevăzute cu clapă din plastic.

Mărimi de ambalaj: 1, 5, 10 sau 20 de flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Reconstituirea și diluarea trebuie să aibă loc în condiții aseptice. Înainte de administrare, soluția trebuie controlată vizual pentru particule vizibile sau modificări de culoare. Soluția trebuie utilizată numai dacă este limpede și fără particule vizibile.

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 (2 g piperacilină și 0,25 g tazobactam)	10 ml

* Solvenți compatibili pentru reconstituire:

- Clorură de sodiu 0,9 % soluție perfuzabilă (9 mg/ml);
- Apă sterilă pentru preparate injectabile;
- Glucoză 5 % soluție perfuzabilă.

Soluțiile reconstituite trebuie extrase din flacon cu ajutorul unei seringi. Când este reconstituit conform instrucțiunilor, conținutul flaconului extras cu ajutorul seringii va furniza cantitatea de piperacilină și tazobactam specificată pe etichetă.

Soluțiile reconstituite pot fi diluate suplimentar până la volumul dorit (de exemplu, de la 50 ml până la 150 ml) cu unul din următorii solvenți compatibili:

- Apă sterilă pentru preparate injectabile⁽¹⁾;
- Clorură de sodiu 0,9 % soluție perfuzabilă (9 mg/ml);
- Glucoză 5 % soluție perfuzabilă;
- Dextran 6 % în clorură de sodiu 0,9 % soluție perfuzabilă (9 mg/ml).

⁽¹⁾ Volumul maxim recomandat de apă sterilă pentru preparate injectabile per doză este de 50 ml.

Administrarea concomitentă cu aminoglicozide

Având în vedere inactivarea *in vitro* a aminoglicozidelor de către antibioticele beta-lactamice, se recomandă administrarea separată a Piperacilin/Tazobactam Noridem și a aminoglicozidelor. Piperacilin/Tazobactam Noridem și aminoglicozidele trebuie reconstituite și diluate separat atunci când este indicată terapia concomitentă cu aminoglicozide.

Volum de înlocuire

Piperacilin/Tazobactam Noridem 2g/0,25 g va înlocui 1,56 ml.

Vezi pct. 6.2 pentru incompatibilități.

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

Numai pentru o singură utilizare. Eliminați orice soluție neutilizată.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Noridem Enterprises Limited
Evagorou și Makariou
Clădirea Mitsi 3, Biroul 115
1065 Nicosia, Cipro

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16282/2025/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Octombrie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2025