

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PIPERACILLIN/TAZOBACTAM IBIGEN 2 g/0,25 g prášek pro infuzní roztok
PIPERACILLIN/TAZOBACTAM IBIGEN 4 g/0,5 g prášek pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

PIPERACILLIN/TAZOBACTAM IBIGEN 2 g/0,25 g:

Jedna injekční lahvička obsahuje piperacillinum 2 g (ve formě piperacillinum natriicum) a tazobactamum 0,25 g (ve formě tazobactamum natriicum).

Jedna injekční lahvička přípravku PIPERACILLIN/TAZOBACTAM IBIGEN 2 g/0,25 g obsahuje 4,70 mmol (108 mg) sodíku.

PIPERACILLIN/TAZOBACTAM IBIGEN 4 g/0,5 g:

Jedna injekční lahvička obsahuje piperacillinum 4 g (ve formě piperacillinum natriicum) a tazobactamum 0,5 g (ve formě tazobactamum natriicum).

Jedna injekční lahvička přípravku PIPERACILLIN/TAZOBACTAM IBIGEN 4 g/0,5 g obsahuje 9,39 mmol (216 mg) sodíku.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok.
Bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek PIPERACILLIN/TAZOBACTAM IBIGEN je určený k léčbě následujících infekcí u dospělých a dětí starších 2 let (viz body 4.2 a 5.1):

Dospělí a dospívající

- Závažná pneumonie zahrnující nozokomiální a ventilátorovou pneumonii.
- Komplikované infekce močových cest (včetně pyelonefritidy).
- Komplikované nitrobřišní infekce.
- Komplikované infekce kůže a měkkých tkání (včetně infekcí diabetické nohy).

Léčba pacientů s bakteriemií, která se vyskytuje ve spojení s některou z výše uvedených infekcí nebo u níž existuje podezření na takovou souvislost.

Přípravek PIPERACILLIN/TAZOBACTAM IBIGEN je možné používat při léčbě neutropenických pacientů s horečkou, u níž existuje podezření, že je způsobena bakteriální infekcí.

Poznámka: Použití pro bakteremii způsobenou *E. coli* a *K. pneumoniae* (necitlivými na ceftriaxon) produkujícími prodlouženou beta-laktamázu (ESBL) se nedoporučuje u dospělých pacientů, viz bod 5.1.

Děti ve věku 2–12 let:

- Komplikované nitrobřišní infekce.

Přípravek PIPERACILLIN/TAZOBACTAM IBIGEN je možné používat při léčbě neutropenických dětí s horečkou, u níž existuje podezření, že je způsobena bakteriální infekcí.

Je potřeba dbát na oficiální pokyny týkající se náležitého používání antibakteriálních agens.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávka a frekvence podávání přípravku PIPERACILLIN/TAZOBACTAM IBIGEN závisí na závažnosti, lokalizaci infekce a očekávaných patogenech.

Dospělí a dospívající pacienti

Infekce

Obvyklá dávka je 4 g piperacilinu/0,5 g tazobaktamu podávaná každých 8 hodin.

U nozokomiální pneumonie a bakteriálních infekcí u neutropenických pacientů je doporučena dávka 4 g piperacilinu/0,5 g tazobaktamu podávaná každých 6 hodin. Tento režim může být použit i při léčbě pacientů s jinými obzvláště závažnými infekcemi.

V následující tabulce je shrnuta frekvence léčby a doporučená dávka pro dospělé a dospívající pacienty podle indikace nebo stavu:

Frekvence léčby	PIPERACILLIN/TAZOBACTAM IBIGEN 4 g/0,5 g
Po 6 hodinách	Závažná pneumonie
	Neutropeničtí dospělí pacienti s horečkou, u níž existuje podezření, že je způsobena bakteriální infekcí.
Po 8 hodinách	Komplikované infekce močových cest (včetně pyelonefritidy).
	Komplikované nitrobřišní infekce.
	Infekce kůže a měkkých tkání (včetně infekcí diabetické nohy).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Intravenózní dávku je potřeba přizpůsobit podle stupně aktuální poruchy funkce ledvin následujícím způsobem (každého pacienta je potřeba pečlivě sledovat kvůli známkám toxicity látky; dávku léčivého přípravku a interval podání je potřeba adekvátně přizpůsobit):

Clearance kreatininu (ml/min)	PIPERACILLIN/TAZOBACTAM IBIGEN (doporučené dávkování)
> 40	Není nutná úprava dávkování.
20-40	Maximální doporučená dávka: 4 g/0,5 g každých 8 hodin
< 20	Maximální doporučená dávka: 4 g/0,5 g každých 12 hodin

Pacientům na hemodialýze je potřeba podat navíc jednu dávku 2 g/0,25 g piperacilinu/tazobaktamu po každé dialýze, jelikož hemodialýza odstraňuje 30 % - 50 % piperacilinu za 4 hodiny.

Pacienti s poruchou funkce jater

Není potřeba upravovat dávkování (viz bod 5.2).

Starší pacienti

U starších pacientů s normální funkcí ledvin nebo s hodnotami clearance kreatininu nad 40 ml/min není potřeba upravovat dávkování.

Pediatrická populace (2-12 let věku)

Infekce

V následující tabulce je shrnuta frekvence léčby a dávka ve vztahu k tělesné hmotnosti u pediatrických pacientů ve věku od 2 do 12 let podle indikace nebo stavu:

Dávka podle tělesné hmotnosti a frekvence léčby	Indikace/stav
80 mg piperacilinu/10 mg tazobaktamu na 1 kg tělesné hmotnosti/každých 6 hodin	Neutropenické děti s horečkou, u níž existuje podezření, že je způsobena bakteriálními infekcemi. *
100 mg piperacilinu/12,5 mg tazobaktamu na 1 kg tělesné hmotnosti/každých 8 hodin	Komplikované intraabdominální infekce *

* Nemá být překročeno maximum 4 g/0,5 g v 1 dávce v průběhu 30 minut.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Intravenózní dávku je potřeba přizpůsobit podle stupně aktuální poruchy funkce ledvin následujícím způsobem (každého pacienta je potřeba pečlivě sledovat kvůli známám toxicity látky; dávku léčivého přípravku a interval podání je potřeba adekvátně přizpůsobit):

Clearance kreatininu (ml/min)	PIPERACILLIN/TAZOBACTAM IBIGEN (doporučené dávkování)
> 50	Není nutná úprava dávkování.
≤ 50	70 mg piperacilinu/8,75 mg tazobaktamu/kg každých 8 hodin

U dětí na hemodialýze je potřeba po každé dialýze podat jednu dávku 40 mg piperacilinu/5 mg tazobaktamu/kg navíc.

Použití u dětí do 2 let

Bezpečnost a účinnost přípravku PIPERACILLIN/TAZOBACTAM IBIGEN nebyla u dětí ve věku 0 až 2 roky stanovena.

Žádné údaje z kontrolovaných klinických studií nejsou k dispozici.

Délka léčby

Obvyklá délka léčby pro většinu indikací je v rozmezí 5 až 14 dní. Délka léčby se však má řídit závažností infekce, patogenem a klinickou a bakteriologickou odpovědí pacienta na léčbu.

Způsob podání

Přípravek PIPERACILLIN/TAZOBACTAM IBIGEN se podává intravenózní infuzí (v průběhu 30 minut).

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na jakékoliv jiné penicilinové antibakteriální agens.

Akutní závažná alergická reakce na jakékoliv jiné beta-laktamové léčivé látky (např. cefalosporin, monobaktam nebo karbapenem) v anamnéze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při volbě piperacilinu/tazobaktamu k léčbě jednotlivých pacientů má být vzata v úvahu vhodnost použití širokospektrého semisyntetického penicilinu v závislosti na faktorech, jako jsou závažnost infekce a prevalence rezistence na jiná vhodná antibakteriální agens.

Před zahájením léčby přípravkem PIPERACILLIN/TAZOBACTAM IBIGEN mají být pečlivě zjištěny předchozí hypersenzitivní reakce na peniciliny, jiná beta-laktamová agens (např. cefalosporin, monobaktam nebo karbapenem) a další alergenů. U pacientů léčených peniciliny, včetně piperacilinu/tazobaktamu, byly hlášeny závažné a někdy fatální hypersenzitivní (anafylaktické/anafylaktoidní [včetně šoku]) reakce. Tyto reakce se pravděpodobněji objevují u osob s polyvalentní alergií v anamnéze. Závažné hypersenzitivní reakce vyžadují přerušování podávání antibiotika a mohou vyžadovat podání adrenalinu a další neodkladná opatření.

U pacientů léčených kombinací PIPERACILLIN/TAZOBACTAM IBIGEN byly hlášeny závažné kožní reakce, např. Stevensův-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky a akutní generalizovaná pustulóza (viz bod 4.8). Pokud se u pacientů objeví kožní vyrážka, mají být pečlivě monitorováni, a pokud léze progredují, přípravek PIPERACILLIN/TAZOBACTAM IBIGEN má být vysazen.

Pseudomembranózní kolitida vyvolaná antibiotiky se může projevit závažným, přetrvávajícím průjemem, který může být život ohrožující. První příznaky pseudomembranózní kolitidy se mohou objevit v průběhu antibakteriální léčby nebo po jejím ukončení. V takových případech je třeba podávání přípravku PIPERACILLIN/TAZOBACTAM IBIGEN ukončit.

Léčba přípravkem PIPERACILLIN/TAZOBACTAM IBIGEN může mít za následek vznik rezistentních mikroorganismů, které mohou způsobovat superinfekce.

U některých pacientů léčených beta-laktamovými antibiotiky se objevily krvácivé projevy. Tyto reakce byly někdy spojeny s abnormalitami v koagulačních testech, například doby srážlivosti, agregace trombocytů a protrombinového času a jsou pravděpodobnější u pacientů se selháním ledvin. Pokud se krvácivé projevy objeví, je třeba léčbu antibiotiky přerušit a zahájit vhodnou terapii.

Zejména při dlouhodobé terapii se mohou objevit leukopenie a neutropenie. Proto je třeba provádět pravidelné kontroly krevního obrazu.

Podobně jako při léčbě jinými peniciliny se mohou při podávání vysokých dávek objevit neurologické komplikace ve formě křečí (záchvat), zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.8).

U pacientů s nízkými rezervami draslíku nebo u pacientů, kteří současně užívají léky, které mohou snižovat hladiny draslíku, se může objevit hypokalemie. U těchto pacientů je vhodné pravidelné stanovování koncentrace elektrolytů.

Hemofagocytární lymfohistiocytóza

U pacientů léčených piperacilinem/tazobaktamem byly hlášeny případy hemofagocytární lymfohistiocytózy, často po léčbě delší než 10 dnů. Hemofagocytární lymfohistiocytóza je život ohrožující syndrom patologické imunitní aktivity, který je charakterizován klinickými známkami a příznaky rozsáhlého systémového zánětu (jako jsou horečka, hepatosplenomegalie, hypertriacylglycerolemie, hypofibrinogenemie, vysoká hladina feritinu v séru, cytopenie a hemofagocytóza). Pacienty, u nichž se objeví časné projevy patologické imunitní aktivity, je třeba okamžitě vyšetřit. Pokud je diagnostikována hemofagocytární lymfohistiocytóza, je třeba léčbu piperacilinem/tazobaktamem ukončit.

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k potenciální nefrotoxicitě (viz bod 4.8) má být piperacilin/tazobaktam používán s opatrností u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo u hemodialyzovaných pacientů. Intravenózní dávky a intervaly

podávání je třeba upravit podle stupně poruchy funkce ledvin (viz bod 4.2).

V sekundární analýze s použitím údajů z rozsáhlé multicentrické randomizované kontrolované studie, kdy byla vyšetřována rychlost glomerulární filtrace (GFR) po podání často používaných antibiotik u kriticky nemocných pacientů, bylo použití piperacilinu/tazobaktamu spojeno s nižším počtem reverzibilních zlepšení GFR v porovnání s jinými antibiotiky. Tato sekundární analýza dospěla k závěru, že kombinace piperacilin/tazobaktam byla u těchto pacientů příčinou zpožděné renální obnovy.

Současné použití piperacilinu/tazobaktamu a vankomycinu může být spojeno se zvýšeným výskytem akutního poškození ledvin (viz bod 4.5).

Sodík

PIPERACILLIN/TAZOBACTAM IBIGEN 2 g/0,25 g:

Tento léčivý přípravek obsahuje 108 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 5,4 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

PIPERACILLIN/TAZOBACTAM IBIGEN 4 g/0,5 g:

Tento léčivý přípravek obsahuje 216 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 10,8 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nedepolarizující myorelaxancia

Piperacilin používaný současně s vekuroniem byl označen za příčinu prodloužení neuromuskulární blokády způsobené vekuroniem. Vzhledem k podobnému mechanismu působení se očekává, že neuromuskulární blokáda způsobovaná všemi nedepolarizujícími myorelaxancii, se může v přítomnosti piperacilinu prodloužit.

Antikoagulancia

Při současném podávání heparinu, perorálních antikoagulancií a jiných léčiv, které mohou ovlivnit systém srážlivosti krve včetně funkce trombocytů, je třeba častěji provádět vhodné koagulační testy a pravidelně sledovat jejich parametry.

Methotrexát

Piperacilin může snižovat vylučování methotrexátu; proto je třeba u pacientů sledovat hladiny methotrexátu v séru, aby se předešlo toxicitě této látky.

Probenecid

Podobně jako u ostatních penicilinů způsobuje současné podávání probenecidu a piperacilinu/tazobaktamu prodloužení poločasu vylučování a pokles renální clearance jak u piperacilinu, tak u tazobaktamu. Vrcholové koncentrace obou látek v plazmě se však nemění.

Aminoglykosidy

Piperacilin, ať už samostatně, nebo s tazobaktamem, významně nezměnil farmakokinetiku tobramycinu u pacientů s normální funkcí ledvin a s mírnou nebo středně závažnou renální dysfunkcí.

Rovněž farmakokinetika piperacilinu, tazobaktamu a metabolitu M1 nebyla významně změněna podáním tobramycinu.

U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin byla prokázána inaktivace tobramycinu a gentamicinu piperacilinem.

Informace související s podáním piperacilinu/tazobaktamu s aminoglykosidy viz body 6.2 a 6.6.

Vankomycin

Studie ukázaly zvýšený výskyt akutního poškození ledvin u pacientů, kterým byl současně podáván

piperacilin/tazobaktam a vankomycin ve srovnání s podáváním samotného vankomycinu (viz bod 4.4). Některé z těchto studií uváděly, že interakce je závislá na dávce vankomycinu.

Mezi piperacilinem/tazobaktamem a vankomycinem nebyly zaznamenány žádné farmakokinetické interakce.

Účinky na laboratorní testy

Neenzymové metody stanovení glukózy v moči mohou vést k falešně pozitivním výsledkům, stejně jako při podávání jiných penicilinů. Proto je třeba provádět při léčbě přípravkem PIPERACILLIN/TAZOBACTAM IBIGEN enzymatické stanovení glukózy v moči.

Řada chemických metod ke stanovení bílkovin v moči může vést k falešně pozitivním výsledkům

Stanovení bílkovin pomocí testovacích proužků není ovlivněno.

Prímý Coombsův test může být pozitivní.

Testy *Platelia Aspergillus* EIA (Bio-Rad Laboratories) mohou vést k falešně pozitivním výsledkům u pacientů používajících přípravek PIPERACILLIN/TAZOBACTAM IBIGEN. U testů *Platelia Aspergillus* EIA (Bio Rad Laboratories) byly hlášeny zkřížené reakce s neaspergilovými polysacharidy a polyfuranózami.

Pozitivní výsledky testů uvedených výše je třeba u pacientů používajících přípravek PIPERACILLIN/TAZOBACTAM IBIGEN potvrdit dalšími diagnostickými metodami.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku PIPERACILLIN/TAZOBACTAM IBIGEN těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici.

Studie u zvířat prokázaly vývojovou toxicitu, ale nikoliv teratogenitu v dávkách toxických pro matku (viz bod 5.3).

Piperacilin a tazobaktam procházejí přes placentu. Piperacilin/tazobaktam mají být během těhotenství používány pouze v případě, že jsou jasně indikovány a že očekávaný přínos převažuje nad možnými riziky pro těhotnou ženu a plod.

Kojení

Piperacilin se v nízkých koncentracích vylučuje do mateřského mléka. Koncentrace tazobaktamu v mateřském mléce nebyly doposud studovány. Kojící ženy mají být léčeny piperacilinem/tazobaktamem, pouze pokud očekávaný přínos převažuje nad možnými riziky pro ženu a dítě.

Fertilita

Studie fertility u potkanů neprokázaly vliv na fertilitu a schopnost páření po intraperitoneálním podání tazobaktamu nebo kombinace piperacilinu/tazobaktamu (viz bod 5.3.).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem je průjem (objevuje se u 1 z 10 pacientů).

Z nejzávažnějších nežádoucích účinků se pseudomembranózní kolitida a toxická epidermální nekrolýza

vyskytují u 1 až 10 pacientů z 10 000. Četnosti výskytu pancytopenie, anafylaktického šoku a Stevensova-Johnsonova syndromu nemohou být z dostupných údajů stanoveny.

V následující tabulce jsou nežádoucí účinky uvedeny podle tříd orgánových systémů a preferovaných termínů mezinárodní lékařské terminologie MedDRA. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída Orgánového systému	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10000 až < 1/1000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace		kandidová infekce*		pseudo- membranózní kolitida	
Poruchy krve a Lymfatického systému		trombocytopenie, anémie*	leukopenie	agranulocytóza	pancytopenie*, neutropenie, hemolytická anémie*, trombocytóza*, eozinofilie*
Poruchy imunitního systému					anafylaktoidní reakce*, anafylaktická reakce*, anafylaktoidní šok*, anafylaktický šok*, hypersenzitivita*
Poruchy metabolismu a výživy			hypokalemie		
Psychiatrické poruchy		insomnie			delirium*
Poruchy nervového systému		bolest hlavy	záchvat*		
Cévní poruchy			hypotenze, tromboflebitida, flebitida, návaly horka		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				epistaxe	eozinofilní pneumonie
Gastrointestinální poruchy	průjem	abdominální bolest, zvracení, nauzea, zácpa, dyspepsie		stomatitida	
Poruchy jater a žlučových cest					hepatitida*, žloutenka

Poruchy kůže a podkožní tkáně		vyrážka, pruritus	erythema multiforme*, kopřivka, makulopapulózní vyrážka*	toxická epidermální nekrolýza*	Stevensův-Johnsonův syndrom*, exfoliativní dermatitida, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)*, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)*, bulózní dermatitida, purpura
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			artralgie, myalgie		
Poruchy ledvin a močových cest					selhání ledvin, tubulointersticiální nefritida*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		pyrexie, reakce v místě vpichu	řesavka		
Vyšetření		zvýšená alanin-aminotransferáza, zvýšená aspartát-aminotransferáza, snížená celková bílkovina v krvi, snížený albumin v krvi, pozitivní přímý Coombsův test, zvýšený kreatinin v krvi, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšená močovina v krvi, prodloužený aktivovaný parciální tromboplastinový čas	snížená glukóza v krvi, zvýšený bilirubin v krvi, prodloužený protrombinový čas		prodloužená doba krvácení, zvýšená gama-glutamyltransferáza

*nežádoucí účinek (ADR) zaznamenaný po uvedení přípravku na trh

Léčba piperacilinem je spojena se zvýšeným výskytem horečky a vyrážky u pacientů s cystickou fibrózou.

Účinky třídy beta-laktamovými antibiotiky

Beta-laktamová antibiotika, včetně piperacilin/tazobaktamu, mohou vést k projevům encefalopatie

a křečím (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Objevila se postmarketingová hlášení předávkování piperacilinem/tazobaktamem. Většina těchto zaznamenaných událostí zahrnujících nauzeu, zvracení a průjem byla také hlášena při běžné doporučené dávce. Pacienti mohou zaznamenat neuromuskulární dráždivost nebo křeče, pokud se intravenózně podají vyšší, než doporučené dávky (zejména u pacientů s renálním selháním).

Léčba

V případě předávkování je třeba léčbu piperacilinem/tazobaktamem přerušit. Specifická protilátka není známa.

Léčba má být podpurná a symptomatická, podle klinických projevů pacienta.

Nadměrné koncentrace piperacilinu nebo tazobaktamu v séru mohou být sníženy hemodialýzou (viz bod 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, kombinace penicilinů včetně inhibitorů beta-laktamázy;

ATC kód: J01CR05

Mechanismus účinku

Piperacilin, širokospektrý semisyntetický penicilin, působí baktericidně inhibicí syntézy septa a buněčné stěny.

Tazobaktam, beta-laktam strukturálně podobný penicilinům, je inhibitor mnoha beta-laktamázy, které často způsobují rezistenci na peniciliny a cefalosporiny, ale neinhibuje enzymy AmpC nebo metalobeta-laktamázy. Tazobaktam rozšiřuje antibiotické spektrum piperacilinu, které tak zahrnuje mnoho bakterií produkujících beta-laktamázu, které k samotnému piperacilinu získaly rezistenci.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Čas nad minimální inhibiční koncentrací ($T > MIC$) se považuje za hlavní farmakodynamický ukazatel účinnosti piperacilinu.

Mechanismus rezistence

Dva hlavní mechanismy rezistence k piperacilinu/tazobaktamu jsou:

- Inaktivace složky piperacilinu beta-laktamázami, které nejsou inhibovány tazobaktamem: beta-laktamázy v molekulární třídě B, C a D. Kromě toho tazobaktam neposkytuje ochranu proti beta-laktamázám s rozšířeným spektrem (ESBL) v molekulární třídě A a D skupin enzymů.
- Poškození proteinů vázajících penicilin (PBP), což má za následek snížení afinity piperacilinu k molekulárnímu cíli v bakterii.

Změny permeability bakteriální membrány, stejně jako exprese mnohalékových efluxních pump, navíc mohou způsobit vznik bakteriální rezistence k piperacilinu/tazobaktamu nebo se na jejím vzniku podílet zejména u gramnegativních bakterií.

Hraniční hodnoty pro rozlišování citlivosti a rezistence

EUCAST klinické hraniční hodnoty pro rozlišování citlivosti a rezistence MIC pro piperacilin/tazobaktam (tabulka klinických hraničních hodnot verze 10.0, platná od 1. 1. 2020). Pro účely testování citlivosti je koncentrace tazobaktamu fixně 4 mg/l.

Patogen	Hraniční hodnoty pro rozlišování citlivosti a rezistence ve vztahu ke druhu (S ≤/R >), mg/l piperacillin
<i>Enterobacterales (Enterobacteriaceae)</i>	8/16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<0.001/16 ¹
Druhy rodu <i>Staphylococcus</i>	- ²
Druhy rodu <i>Enterococcus</i>	- ³
<i>Streptococcus</i> skupiny A, B, C a G.	- ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	- ⁵
Skupina viridujících streptokoků	- ⁶
<i>Haemophilus influenzae</i>	0.25/0.25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	- ⁷
Grampozitivní anaeroby (kromě <i>Clostridioides difficile</i>)	8/16
Gramnegativní anaeroby	8/16
Hraniční hodnoty pro rozlišování citlivosti a rezistence nespojené s druhem	4/16

¹ Pro několik látek zavedl EUCAST hraniční hodnoty, které kategorizují organismy divokého typu (organismy bez fenotypicky detekovatelných mechanismů získané rezistence na látku) jako „Citlivý, zvýšená expozice (I)“ místo „Citlivý, standardní dávkovací režim (S)“. Citlivé hraniční hodnoty pro tyto kombinace organismus-látka jsou uvedeny jako arbitrární hraniční hodnoty „mimo měřítko“ S ≤ 0,001 mg/l.

² Většina stafylokoků produkují penicilinázu a některé jsou rezistentní na meticilin. Oba tyto mechanismy je činí rezistentními vůči benzylpenicilinu, fenoxymethylpenicilinu, ampicilinu, amoxicilinu, piperacilinu a tikarcilinu. Stafylokoky, které jsou citlivé na benzylpenicilin a cefoxitin, lze označit za citlivé na všechny peniciliny. Stafylokoky, které jsou rezistentní na benzylpenicilin, ale jsou citlivé na cefoxitin, jsou citlivé na kombinace inhibitorů β-laktamázy, na isoxazolylpeniciliny (oxacilin, kloxacilin, dikloxacilin a flukloxacilin) a nafcilin. U perorálně podávaných látek je třeba věnovat pozornost dosažení dostatečné expozice v místě infekce. Stafylokoky, které v testech vychází jako rezistentní na cefoxitin, jsou rezistentní na všechny peniciliny. *S. saprophyticus* citlivý na ampicilin je *mecA*-negativní a citlivý na ampicilin, amoxicilin a piperacilin (bez nebo s inhibitorem beta-laktamázy).

³ Citlivost na ampicilin, amoxicilin a piperacilin (s inhibitorem beta-laktamázy i bez něho) lze odvodit podle ampicilinu. Rezistence na ampicilin je u *E. faecalis* (potvrzeno pomocí MIC) méně častá, u *E. faecium* je však běžná

⁴ Citlivost streptokoků skupiny A, B, C a G na peniciliny se odvozuje od citlivosti vůči benzylpenicilinu, s výjimkou fenoxymethylpenicilinu a isoxazolylpenicilínů pro streptokoky skupiny B. Streptokoky skupiny

A, B, C a G neprodukují beta-laktamázu. Přidání inhibitoru beta-laktamázy nepřináší žádný dodatečný klinický přínos.

⁵ K vyloučení mechanismů rezistence na beta-laktam se používá screeningový 1 µg diskový test na oxacilin nebo MIC test na benzylpenicilin. Pokud je screening negativní (zóna inhibice oxacilinu ≥ 20 mm nebo benzylpenicilin MIC $\leq 0,06$ mg/l), lze všechny beta-laktamové látky, pro které jsou k dispozici klinické hraniční hodnoty, včetně těch „S poznámkou“, považovat za citlivé bez dalšího testování, s výjimkou cefakloru, který, pokud je uveden, má být označen jako „citlivý, zvýšená expozice“ (I).

Streptococcus pneumoniae neprodukuje beta-laktamázu. Přidání inhibitoru beta-laktamázy nepřináší žádný dodatečný klinický přínos. Citlivost se odvozuje od ampicilinu (MIC nebo průměr zóny).

⁶ U izolátů citlivých na benzylpenicilin lze citlivost odvodit od benzylpenicilinu nebo ampicilinu. U izolátů rezistentních na benzylpenicilin je citlivost odvozena od ampicilinu.

⁷ Citlivost lze odvodit od kombinace amoxicilin-kyselina klavulanová.

Citlivost

Prevalence získané rezistence se u vybraných druhů může měnit podle zeměpisné polohy a v závislosti na čase. Je třeba znát lokální informace, obzvláště v případě léčby závažných infekcí. Radu odborníka je nutné vyhledat, když je lokální prevalence rezistence taková, že použití agens alespoň u některých typů infekcí je sporné.

<u>Roztřídění relevantních druhů podle citlivosti k piperacilinu/tazobaktamu</u>
BEŽNĚ CITLIVÉ DRUHY
<u>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (pouze izoláty citlivé na ampicilin nebo penicilin) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (pouze izoláty citlivé vůči meticilinu) Druhy rodu <i>Staphylococcus</i> , koaguláza negativní (pouze izoláty citlivé k meticilinu) <i>Streptococcus agalactiae</i> (<i>Streptococcus</i> skupiny B) † <i>Streptococcus pyogenes</i> (<i>Streptococcus</i> skupiny A) †
<u>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Anaerobní grampozitivní mikroorganismy</u> Druhy rodu <i>Clostridium</i> Druhy rodu <i>Eubacterium</i> Anaerobní grampozitivní koky ††
Anaerobní gramnegativní mikroorganismy Skupina <i>Bacteroides fragilis</i> Druhy rodu <i>Fusobacterium</i> Druhy rodu <i>Porphyromonas</i> Druhy rodu <i>Prevotella</i>
DRUHY, U NICHŽ MŮŽE ZÍSKANÁ REZISTENCE PŘEDSTAVOVAT PROBLÉM
<u>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> † Skupina <i>Streptococcus viridans</i> †
<u>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i>

Druhy rodu <i>Enterobacter</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia</i> ssp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Druhy rodu <i>Serratia</i>
PŘIROZENĚ REZISTENTNÍ MIKROORGANISMY
<u>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</u> <i>Burkholderia cepacia</i> Druhy rodu <i>Legionella</i> <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Jiné mikroorganismy</u> <i>Chlamydophilia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
† Streptokoky nejsou bakterie produkující β -laktamázu; rezistence u těchto mikroorganismů je způsobena změnami v proteinech vázajících penicilin (PBP), a proto jsou citlivé izoláty citlivé na samotný piperacilin. Rezistence na penicilin nebyla u <i>S. pyogenes</i> hlášena. †† Včetně <i>Anaerococcus</i> , <i>Finexdolia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> a <i>Peptostreptococcus</i> spp.

Studie Merino (infekce krevního oběhu způsobené producenty ESBL)

V prospektivní randomizované klinické studii non-inferiority s paralelními skupinami nevedla definitivní (tj. na základě citlivosti potvrzené *in vitro*) léčba piperacilinem/tazobaktamem ve srovnání s meropenem k horší (non-inferior) 30denní mortalitě u dospělých pacientů s infekcemi krevního oběhu způsobené *E. coli* nebo *K. pneumoniae* necitlivými vůči ceftriaxonu.

Celkem 23 ze 187 pacientů (12,3 %) randomizovaných k léčbě piperacilinem/tazobaktamem splnilo primární výsledek mortality po 30 dnech ve srovnání se 7 ze 191 (3,7 %) pacientů randomizovaných k meropenemu (rozdíl rizik, 8,6% [jednostranný 97,5% CI - ∞ až 14,5 %]; P = 0,90 pro non-inferioritu). Rozdíl nesplňoval 5% hranici non-inferiority.

Účinky byly konzistentní v analýze populace podle protokolu, přičemž 18 ze 170 pacientů (10,6 %) dosáhlo primárního výsledku ve skupině léčené piperacilinem/tazobaktamem ve srovnání se 7 ze 186 (3,8 %) pacientů ve skupině léčené meropenemem (rozdíl rizik, 6,8 % [jednostranný 97,5% CI, - ∞ až 12,8 %]; P = 0,76 pro non-inferioritu).

Ke klinickému a mikrobiologickému vyléčení (sekundární výsledky) do 4. dne došlo u 121 ze 177 pacientů (68,4 %) ve skupině léčené piperacilinem/ tazobaktamem ve srovnání se 138 ze 185 (74,6 %) pacientů randomizovaných k meropenemu (rozdíl rizik, 6,2 % [95% CI - 15,5 až 3,1 %]; P = 0,19). U sekundárních výsledků byly statistické testy oboustranné, přičemž za významnou byla považována hodnota P < 0,05.

V této studii byla zjištěna nerovnováha v mortalitě mezi studovanými skupinami. Předpokládalo se, že úmrtí ve skupině léčené piperacilinem/tazobaktamem souvisí spíše se základními onemocněními než se souběžnou infekcí.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Nejvyšší koncentrace piperacilinu a tazobaktamu po podání 4 g/0,5 g v průběhu 30 minut intravenózní infúzí je 298 µg/ml, respektive 34 µg/ml.

Distribuce

Jak piperacilin, tak tazobaktam se přibližně ze 30 % vážou na plazmatické bílkoviny. Vazba piperacilinu nebo tazobaktamu na protein není ovlivněna přítomností druhé složky. Vazba metabolitu tazobaktamu na bílkoviny je nepatrná.

Piperacilin/tazobaktam se široce distribuují do tkání a tělesných tekutin včetně střevní sliznice, žlučníku, plic, žluči a kostí. Průměrné koncentrace ve tkáních představují obecně 50 až 100% koncentrace v plazmě. Distribuce do mozkomíšního moku je malá u pacientů s nezáněnými mozgovými pleny, stejně jako u jiných penicilinů.

Biotransformace

Piperacilin se metabolizuje na menší, mikrobiologicky aktivní, desethyl metabolit. Tazobaktam se metabolizuje na jediný metabolit, o kterém bylo zjištěno, že je mikrobiologicky inaktivní.

Eliminace

Piperacilin a tazobaktam se vylučují ledvinami glomerulární filtrací a tubulární sekrecí.

Piperacilin se vylučuje rychle v nezměněném stavu, přičemž 68% podané dávky se objevuje v moči. Tazobaktam a jeho metabolit se eliminují primárně renální exkrecí, přičemž 80% podané dávky se objevuje v nezměněném stavu a zbytek ve formě jediného metabolitu. Piperacilin, tazobaktam a desethylpiperacilin se také vylučují do žluče.

Po podání jedné nebo více dávek piperacilinu/tazobaktamu zdravým osobám se poločas eliminace piperacilinu a tazobaktamu z plazmy pohyboval od 0,7 do 1,2 hodiny a nebyl ovlivněn dávkou nebo délkou trvání infuze. Poločas vylučování jak piperacilinu, tak tazobaktamu se zvýší se snižující se renální clearance.

Tazobaktam významně nemění farmakokinetiku piperacilinu. Zdá se, že piperacilin mírně snižuje clearance tazobaktamu.

Zvláštní populace

U pacientů s jaterní cirhózou se ve srovnání se zdravými osobami poločas vylučování piperacilinu a tazobaktamu zvyšuje přibližně o 25 %, respektive 18 %.

Poločas vylučování piperacilinu a tazobaktamu se prodlužuje se snižující se clearance kreatininu. Při clearance kreatininu nižší než 20 ml/min je prodloužení dvojnásobné u piperacilinu a čtyřnásobné u tazobaktamu ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin.

Hemodialýzou se odstraní 30 % až 50 % piperacilinu/tazobaktamu a navíc 5 % dávky tazobaktamu ve formě metabolitu tazobaktamu. Peritoneální dialýzou se odstraní přibližně 6 % dávky piperacilinu a 21 % dávky tazobaktamu, přičemž až 18 % dávky tazobaktamu se odstraní ve formě metabolitu tazobaktamu.

Pediatrická populace

V populační farmakokinetické analýze byla odhadnutá clearance u 9měsíčních až 12letých pacientů srovnatelná s dospělými, s populační průměrnou hodnotou (SE) 5,64 (0,34) ml/min/kg. Odhad clearance piperacilinu je pro pediatrické pacienty ve věku 2-9 měsíců 80 % této hodnoty. Populační průměr (SE) pro distribuční objem piperacilinu je 0,243 (0,011) l/kg a je nezávislý na věku.

Starší pacienti

U starších osob byl průměrný poločas vylučování piperacilinu a tazobaktamu ve srovnání s mladšími subjekty o 32 %, respektive o 55 % delší. Tento rozdíl může být způsoben změnami v clearance

kreatininu souvisejícími s věkem.

Rasa

Ve farmakokinetice piperacilinu a tazobaktamu nebyly pozorovány žádné rozdíly mezi asijskými (n=9) a bělošskými (n=9) zdravými dobrovolníky, kteří dostali jednorázovou dávku 4 g/0,5 g.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie kancerogenity nebyly s piperacilinem/tazobaktamem provedeny.

Studie fertility a obecně reprodukce u potkanů po intraperitoneálním podání tazobaktamu nebo kombinace piperacilinu/tazobaktamu odhalila, souběžně s mateřskou toxicitou, pokles ve velikosti vrhu a nárůst případů zpožděné osifikace plodů a variací žeber. Fertilita generace F1 a embryonální vývoj generace F2 nebyly poškozeny.

Studie teratogenity u potkanů a myší po intravenózním podání tazobaktamu nebo kombinace piperacilinu/tazobaktamu ukázala nepatrné snížení hmotnosti plodu při dávkách toxických pro matku. Teratogenní účinky nebyly zjištěny.

Peri/postnatální vývoj byl u potkanů po intraperitoneálním podání tazobaktamu nebo kombinace piperacilinu/tazobaktamu poškozen (snížená hmotnost plodu, zvýšení počtu mrtvě narozených mláďat, zvýšená úmrtnost mláďat) souběžně s mateřskou toxicitou.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Žádné.

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Pokud se přípravek PIPERACILLIN/TAZOBACTAM IBIGEN používá současně s jiným antibiotikem (např. aminoglykosidy), musí se obě látky podávat odděleně. Mísení beta-laktamových antibiotik s aminoglykosidem in vitro může mít za následek značnou inaktivaci aminoglykosidu.

Přípravek PIPERACILLIN/TAZOBACTAM IBIGEN se nesmí mísit s dalšími látkami ve stříkačce nebo infuzní láhvi, protože jejich kompatibilita nebyla potvrzena.

Ringer laktát není kompatibilní s přípravkem PIPERACILLIN/TAZOBACTAM IBIGEN.

Vzhledem k chemické nestabilitě se nesmí přípravek PIPERACILLIN/TAZOBACTAM IBIGEN používat s roztoky obsahujícími pouze hydrogenuhličitan sodný.

Přípravek PIPERACILLIN/TAZOBACTAM IBIGEN se nesmí přidávat ke krevním derivátům nebo albuminovým hydrolyzátům.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená lahvička: 3 roky.

Rekonstituovaný/naředěný roztok

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 5 hodin při 20 - 25 °C a

24 hodin při 2 - 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě.

Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci/naředění jsou uvedeny v bodě 6.3. Nespotřebovaný roztok musí být zlikvidován.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z čirého skla typu 1 s bromo- či chlorobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovou pertlí.

Velikosti balení:

PIPERACILLIN/TAZOBACTAM IBIGEN 2 g/0,25 g prášek pro infuzní roztok

1x 1 injekční lahvička obsahující prášek pro infuzní roztok.

10x1 injekční lahvička obsahující prášek pro infuzní roztok.

PIPERACILLIN/TAZOBACTAM IBIGEN 4 g/0,5 g prášek pro infuzní roztok

1x 1 injekční lahvička obsahující prášek pro infuzní roztok.

10x 1 injekční lahvička obsahující prášek pro infuzní roztok.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Rekonstituci a ředění je potřeba provádět za aseptických podmínek. Roztok je před podáním třeba zkontrolovat vizuálně kvůli částicím hmoty a změnám v zabarvení. Roztok je možné použít pouze, pokud je čirý a neobsahuje žádné částice.

Intravenózní podání

Rekonstituujte obsah jedné injekční lahvičky v objemu rozpouštědla podle níže uvedené tabulky, použijte jedno z kompatibilních rozpouštědel pro rekonstituci. Míchejte krouživým pohybem, dokud se látka nerozpustí. Při nepřetržitém míchání dojde k rozpuštění obvykle během 5 až 8 minut (podrobnosti ohledně zacházení viz níže).

Obsah injekční lahvičky	Objem rozpouštědla*, které se má přidat do injekční lahvičky
2 g/0,25 g (2g piperacilinu a 0,25g tazobaktamu)	10 ml
4 g/0,5 g (4g piperacilinu a 0,5 g tazobaktamu)	20 ml

* Kompatibilní rozpouštědla pro rekonstituci:

- 0,9% (9 mg/ml) roztok chloridu sodného na injekci
- sterilní voda pro injekci⁽¹⁾
- 5% glukóza

⁽¹⁾ Maximální doporučený objem sterilní vody na injekci na jednu dávku je 50 ml.

Rekonstituované roztoky je třeba odebrat z injekční lahvičky pomocí stříkačky. Po rekonstituci provedené podle pokynů bude obsah injekční lahvičky odebraný stříkačkou obsahovat deklarované množství piperacilinu a tazobaktamu.

Rekonstituované roztoky lze dále ředit na požadovaný objem (např. 50 ml až 150 ml) jedním z následujících kompatibilních ředidel:

- 0,9% (9 mg/ml) roztok chloridu sodného na injekci
- 5% glukóza

Společné podávání s aminoglykosidy

Vzhledem k inaktivaci aminoglykosidu beta-laktamovými antibiotiky *in vitro* se doporučuje podávat přípravek PIPERACILLIN/TAZOBACTAM IBIGEN a aminoglykosid odděleně. Pokud je indikována souběžná léčba s aminoglykosidy, je potřeba přípravek PIPERACILLIN/TAZOBACTAM IBIGEN a aminoglykosid rekonstituovat a ředit odděleně.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Pouze pro jednorázové použití. Veškerý nepoužitý roztok zlikvidujte.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

IBIGEN S.r.l.
Via Fossignano 2
04011 Aprilia (LT),
Itálie
info@ibigen.it

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

PIPERACILLIN/TAZOBACTAM IBIGEN 2 g/0,25 g prášek pro infuzní roztok:
15/259/08-C

PIPERACILLIN/TAZOBACTAM IBIGEN 4 g/0,5 g prášek pro infuzní roztok:
15/260/08-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

6. 8. 2008 / 22. 7. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 6. 2022