

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

APIZ 2 g/0,25 g prášek pro infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 2 g piperacilinu (ve formě sodné soli piperacilinu) a 0,25 g tazobaktamu (ve formě sodné soli tazobaktamu).

#### Pomocná látka se známým účinkem

Jedna injekční lahvička obsahuje 108 mg sodíku.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok

Bílá až téměř bílá volná hrudka nebo prášek

Roztok pro infuzi má:

- pH 5,0–7,0
- osmolalitu: 600–700 mosmol/kg (po rekonstituci 10 ml vody pro injekci)

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

APIZ je určený k léčbě následujících infekcí u dospělých, dospívajících a dětí od 2 let (viz body 4.2 a 5.1):

#### Dospělí a dospívající

- závažné pneumonie zahrnující nozokomiální a ventilátorovou pneumonii
- komplikované infekce močových cest (včetně pyelonefritidy)
- komplikované intraabdominální 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.

APIZ je možné používat při léčbě pacientů s febrilní neutropenií u níž existuje podezření, že je způsobena bakteriální infekcí.

*Poznámka:* Použití u bakteriemií způsobené bakteriemi *E. coli* a *K. pneumoniae* (necitlivými na ceftriaxon) produkujícími širokospektré beta-laktamázy (ESBL) se u dospělých pacientů nedoporučuje, viz bod 5.1.

#### Děti ve věku od 2 do 12 let

- komplikované intraabdominální infekce

APIZ je možné používat při léčbě dětí s febrilní neutropenií, u níž existuje podezření, že je způsobena bakteriální infekcí.

Je nutné brát v úvahu oficiální doporučení o vhodném použití antibakteriálních látek.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

Dávka a frekvence podávání přípravku APIZ závisí na závažnosti, lokalizaci infekce a suspektních patogenech.

### Dospělí a dospívající

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

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

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

Indikace	Frekvence podávání
Závažná pneumonie	Po 6 hodinách
Dospělí pacienti s febrilní neutropenií, u níž existuje podezření, že je způsobena bakteriální infekcí.	
Komplikované infekce močových cest (včetně pyelonefritidy).	Po 8 hodinách
Komplikované intraabdominální 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 léčivé látky; dávku léčivého přípravku a interval podání je potřeba adekvátně přizpůsobit):

Clearance kreatininu (ml/min)	Doporučené dávkování
> 40	Není nutná úprava dávkování
20–40	Maximální doporučená dávka: 4 g/0,5 g každých 8 h
< 20	Maximální doporučená dávka: 4 g/0,5 g každých 12 h

Pacientům na hemodialýze je třeba 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)

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

Indikace	Dávka podle tělesné hmotnosti a frekvence podávání
Děti s febrilní neutropenií, u níž existuje podezření, že je způsobena bakteriálními infekcemi*	80 mg piperacilinu/10 mg tazobaktamu na 1 kg tělesné hmotnosti/každých 6 hodin

Indikace	Dávka podle tělesné hmotnosti a frekvence podávání
Komplikované intraabdominální infekce*	100 mg piperacilinu/12,5 mg tazobaktamu na 1 kg tělesné hmotnosti/každých 8 hodin

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

#### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

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

Clearance kreatininu (ml/min)	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 piperacilinu a tazobaktamu nebyly u dětí ve věku 0–2 roky stanoveny.

Nejsou k dispozici žádné údaje z kontrolovaných klinických studií.

#### Délka léčby

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

#### Způsob podání

Piperacilin/tazobaktam v dávce 2 g/0,25 g 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 antibiotikum

Akutní závažné alergické reakce na jiné beta-laktamy (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 piperacilinem/tazobaktamem mají být pečlivě zjištěny předchozí hypersenzitivní reakce na peniciliny, jiná beta-laktamová agens (např. cefalosporin, monobaktam nebo karbapenem) a další alergeny. U pacientů léčených peniciliny, včetně piperacilinu/tazobaktamu, byly hlášeny závažné a někdy fatální hypersenzitivní (anafylaktické/anafylaktoidní [včetně šoku]) reakce. Tyto reakce jsou častější u osob s polyvalentní alergií v anamnéze. Závažné hypersenzitivní reakce vyžadují přerušování podávání antibiotika a mohou vyžadovat podání epinefrinu a další nouzová opatření.

Kombinace piperacilin/tazobaktam může způsobit závažné kožní nežádoucí reakce, jako například Stevensův-Johnsonův syndrom, toxickou epidermální nekrolýzu, lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky a akutní generalizovanou exantematózní pustulózu (viz bod 4.8). Pokud se u pacientů objeví kožní vyrážka, mají být pečlivě sledováni a pokud léze progredují, má být piperacilin/tazobaktam vysazen.

### Hemofagocytární lymfohistiocytóza (HLH)

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 aktivace, 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 aktivace, je třeba okamžitě vyšetřit. Pokud je diagnostikována hemofagocytární lymfohistiocytóza, je třeba léčbu piperacilinem/tazobaktamem ukončit.

Pseudomembranózní kolitida vyvolaná antibiotiky se může projevit závažným přetrvávajícím průjmem, 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 piperacilinu/tazobaktamu ukončit.

Léčba piperacilinem/tazobaktamem 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 doba srážlivosti, agregace trombocytů a protrombinový čas, a jsou pravděpodobnější u pacientů se selháním ledvin. Pokud se krvácivé projevy objeví, je třeba antibiotikum vysadit a zahájit vhodnou léčbu.

Zejména při dlouhodobé léčbě se mohou objevit leukopenie a neutropenie. Proto je třeba provádět pravidelné kontroly hematopoetické funkce.

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

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

### Porucha funkce ledvin

Vzhledem k možné nefrotoxicitě (viz bod 4.8) má být piperacilin/tazobaktam používán s opatrností u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo u hemodialyzovaných pacientů. Intravenózní dávkování a intervaly podávání mají být upraveny podle stupně poruchy funkce ledvin (viz bod 4.2).

Sekundární analýzou s použitím dat z velké multicentrické, randomizované a kontrolované studie, kdy byla zkoumána rychlost glomerulární filtrace (GFR) po podání často používaných antibiotik u kriticky nemocných pacientů, bylo použití piperacilinu/tazobaktamu spojeno s nižší mírou reverzibilního zlepšení GFR ve srovnání s ostatními antibiotiky. Tato sekundární analýza dospěla k závěru, že použití piperacilinu/tazobaktamu bylo příčinou opožděného zotavení ledvin u těchto pacientů.

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

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.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Nedepolarizující myorelaxancia

Piperacilin používaný souběžně 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 souběžném 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 souběžné podávání probenecidu a piperacilinu/tazobaktamu prodloužení poločasu vylučování a pokles renální clearance u piperacilinu i 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 lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin. Rovněž farmakokinetika piperacilinu, tazobaktamu a metabolitu M1 nebyla významně změněna podáním tobramycinu.

U pacientů s těžkou 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 zjistily zvýšený výskyt akutního poškození ledvin u pacientů, kterým byl souběžně podáván piperacilin/tazobaktam a vankomycin, ve srovnání s podáváním samotného vankomycinu (viz bod 4.4). Některé z těchto studií uvádějí, 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 piperacilinem/tazobaktamem 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.

Přímý Coombsův test může být pozitivní.

U pacientů dostávajících piperacilin/tazobaktam mohou testy Platelia Aspergillus EIA (Bio-Rad Laboratories) vést k falešně pozitivním výsledkům. 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 dostávajících piperacilin/tazobaktam potvrdit dalšími diagnostickými metodami.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Údaje o podávání piperacilinu/tazobaktamu 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. Frekvence 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 MedDRA. V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	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		kandidóza*		pseudo-membranózní kolitida	
Poruchy krve a lymfatického systému		trombocytopenie, anémie*	leukopenie	agranulocytóza	pancytopenie*, neutropenie, hemolytická anémie*, trombocytóza*, eozinofilie*
Poruchy imunitního systému					anafylaktoidní šok*, anafylaktický šok*, anafylaktoidní reakce*, anafylaktická reakce*, hypersensitivita*
Poruchy metabolismu a výživy			hypokalemie		
Psychiatrické poruchy		insomnie			delirium*

Třídy orgánových systémů	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)
Poruchy nervového systému		bolest hlavy	záchvaty křečí*		
Cévní poruchy			hypotenze, flebitida, tromboflebitida, návaly		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				epistaxe	eozinofilní pneumonie
Gastrointestinální poruchy	průjem	abdominální bolest, zvracení, zácpa, nauzea, dyspepsie		stomatitida	
Poruchy jater a žlučových cest					hepatitida*, žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáň		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 tkáň			artralgie, myalgie		
Poruchy ledvin a močových cest					selhání ledvin, tubulointersticiální nefritida*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		pyrexie, reakce v místě vpichu	zimnice		
Vyšetření		zvýšená hladina alaninamino-transferázy,	snížená hladina glukózy v krvi, zvýšená hladina		prodloužená doba krvácení, zvýšená hladina gama-

Třídy orgánových systémů	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)
		zvýšená hladina aspartátamino-transferázy, snížená hladina celkového proteinu, snížená hladina albuminu v krvi, pozitivní přímý Coombsův test, zvýšená hladina kreatininu v krvi, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, zvýšená hladina močoviny v krvi, prodloužený aktivovaný parciální tromboplastinový čas	bilirubinu v krvi, prodloužený protrombinový čas		glutamyl-transferázy

\*Nežádoucí účinek zjištěný po uvedení na trh

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

#### Skupinové účinky beta-laktamových antibiotik

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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

### Symptomy

Po uvedení na trh byly hlášeny případy 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. Specifické antidotum není známo.

Léčba má být podpůrná 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: J01C R05

#### 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 metalo-beta-laktamázy. Tazobaktam rozšiřuje antibiotické spektrum piperacilinu, které tak zahrnuje mnoho bakterií produkujících beta-laktamázu, které k samotnému piperacilinu získaly rezistenci.

#### Mechanismus rezistence

Dva hlavní mechanismy rezistence k piperacilinu/tazobaktamu jsou:

- Inaktivace složky piperacilinu beta-laktamázy, které nejsou inhibovány tazobaktamem: beta-laktamázy v molekulární třídě B, C a D.
- Změna 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

Klinické hraniční hodnoty MIC dle EUCAST.

Pro účely testování citlivosti a rezistence MIC pro piperacilin/tazobaktam je koncentrace tazobaktamu stanovena na 4 mg/l.

Patogen	Druhově specifické hraniční hodnoty piperacilinu (S ≤/R >) v mg/l piperacilinu
<i>Enterobacterales</i> (dříve <i>Enterobacteriaceae</i> )	8/8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	< 0,001/16 <sup>1</sup>
<i>Staphylococcus</i> spp.	- <sup>2</sup>
<i>Enterococcus</i> spp.	- <sup>3</sup>
Streptokoky skupiny A, B, C, a G	- <sup>4</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	- <sup>5</sup>
Viridující streptokoky	- <sup>6</sup>
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25/0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	- <sup>7</sup>
<i>Bacteroides</i> spp. (kromě <i>B. thetaiotaomicron</i> )	8/8
<i>Prevotella</i> spp.	0,5/0,5
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	0,5/0,5
<i>Clostridium perfringens</i>	0,5/0,5
<i>Cutibacterium acnes</i>	0,25/0,25

Patogen	Druhově specifické hraniční hodnoty piperacilinu (S ≤/R >) v mg/l piperacilinu
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	4/4
<i>Vibrio</i> spp.	1/1
Druhově nespecifické hraniční hodnoty (PK/PD)	8/16
<p><sup>1</sup>Pro několik látek zavedl EUCAST hraniční hodnoty, které kategorizují mikroorganismy divokého typu (organismy bez fenotypově detekovatelných mechanismů získané rezistence k látce) jako „citlivé, zvýšená expozice (I)“ namísto „citlivé, standardní dávkovací režim (S)“. Citlivé hraniční hodnoty pro tyto kombinace organismů a látek jsou uvedeny jako arbitrární hraniční hodnoty „mimo rozsah stupnice“ S ≤ 0,001 mg/l.</p> <p><sup>2</sup>Většina stafylokoků produkuje penicilinázu a některé jsou rezistentní k meticilinu. Oba mechanismy je činí rezistentními k benzylpenicilinu, fenoxymethylpenicilinu, ampicilinu, amoxicilinu, piperacilinu a tikarcilinu. Stafylokoky, které byly testovány jako citlivé na benzylpenicilin a cefoxitin, lze označit za citlivé na všechny peniciliny. Stafylokoky, které byly testovány jako rezistentní k benzylpenicilinu, ale citlivé k cefoxitinu, jsou citlivé ke kombinacím inhibitorů beta-laktamáz, isoxazolylpenicilinům (oxacilin, kloxacilin, dikloxacilin a flukloxacilin) a nafcilinu. U přípravků podávaných perorálně je třeba dbát na dosažení dostatečné expozice v místě infekce. Stafylokoky, které byly testovány jako rezistentní k cefoxitinu, jsou rezistentní ke všem penicilinům. <i>S. saprophyticus</i> citlivé na ampicilin jsou mecA-negativní a citlivé na ampicilin, amoxicilin a piperacilin (bez inhibitoru beta-laktamázy nebo s ním).</p> <p><sup>3</sup>Citlivost na ampicilin, amoxicilin a piperacilin (s inhibitorem beta-laktamázy a bez něj) lze odvodit od ampicilinu. Rezistence k ampicilinu je u <i>E. faecalis</i> méně častá (potvrzuje se pomocí MIC), ale u <i>E. faecium</i> častá.</p> <p><sup>4</sup>Citlivost streptokoků skupin A, B, C a G k penicilinům se odvozuje od citlivosti k benzylpenicilinu s výjimkou fenoxymethylpenicilinu a isoxazolylpenicilinů u streptokoků skupiny B. Streptokoky skupin A, B, C a G neprodukují beta-laktamázu. Přidání inhibitoru beta-laktamázy nepřináší žádný další klinický přínos.</p> <p><sup>5</sup>K vyloučení mechanismů rezistence na beta-laktamy se používá diskový screeningový test na oxacilin 1 µg nebo test MIC na benzylpenicilin. Pokud je screeningový test negativní (inhibiční zóna oxacilinu ≥ 20 mm nebo MIC benzylpenicilinu ≤ 0,06 mg/l), mohou být všechny beta-laktamy, pro které jsou k dispozici klinické hraniční hodnoty, včetně těch s „poznámkou“, hlášeny jako citlivé bez dalšího testování, s výjimkou cefakloru, který, pokud je hlášen, má být hlášen jako „citlivý, zvýšená expozice“ (I). <i>Streptococcus pneumoniae</i> neprodukuje beta-laktamázu. Přidání inhibitoru beta-laktamázy nepřináší klinický přínos. Citlivost odvozená od ampicilinu (MIC nebo průměr zóny).</p> <p><sup>6</sup>U izolátů citlivých na benzylpenicilin lze citlivost odvodit od benzylpenicilinu nebo ampicilinu. U izolátů rezistentních k benzylpenicilinu lze citlivost odvodit od ampicilinu.</p> <p><sup>7</sup>Citlivost lze odvodit od amoxicilinu/ kyseliny klavulanové.</p>	

### 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.

Skupiny relevantních druhů podle citlivosti k piperacilinu/tazobaktamu
BĚŽNĚ CITLIVÉ DRUHY

Aerobní grampozitivní mikroorganismy

*Enterococcus faecalis* (pouze izoláty citlivé na ampicilin nebo penicilin)

*Listeria monocytogenes*

*Staphylococcus aureus* (pouze izoláty citlivé na meticilin)

*Staphylococcus* spp., koaguláza negativní (pouze izoláty citlivé na meticilin)

*Streptococcus agalactiae* (streptokokoky skupiny B)†

*Streptococcus pyogenes* (streptokokoky skupiny A )†

Aerobní gramnegativní mikroorganismy

*Citrobacter koseri*

*Haemophilus influenzae*

*Moraxella catarrhalis*

*Proteus mirabilis*

Anaerobní grampozitivní mikroorganismy

*Clostridium* spp.

*Eubacterium* spp.

Anaerobní grampozitivní koky††

Anaerobní gramnegativní mikroorganismy

Skupina *Bacteroides fragilis*

*Fusobacterium* spp.

*Porphyromonas* spp.

*Prevotella* spp.

DRUHY, U K NICHŽ MŮŽE BÝT PROBLÉMEM ZÍSKANÁ REZISTENCE

Aerobní grampozitivní mikroorganismy

*Enterococcus faecium*

*Streptococcus pneumoniae*†

Skupiny viridujících streptokoků†

Aerobní gramnegativní mikroorganismy

*Acinetobacter baumannii*

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter* spp.

*Escherichia coli*

*Klebsiella pneumoniae*

*Morganella morganii*

*Proteus vulgaris*

*Providencia* spp.

*Pseudomonas aeruginosa*

*Serratia* spp.

PŘIROZENĚ REZISTENTNÍ MIKROORGANISMY

<u>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</u> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella</i> spp. <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Jiné mikroorganismy</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
† Streptokoky nejsou bakterie produkující beta-laktamázy; rezistence těchto organismů 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> zaznamenána. †† Zahrnující bakterie <i>Anaerococcus</i> , <i>Finexgoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> a <i>Peptostreptococcus</i> spp.

### Merino Trial (infekce krevního řečiště 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 meropenemem k horší (non-inferiorní) 30denní mortalitě u dospělých pacientů s infekcemi krevního řečiště vyvolanými bakteriemi *E. coli* nebo *K. pneumoniae* necitlivými na ceftriaxon.

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

Účinky byly konzistentní v analýze populace podle protokolu, přičemž 18 ze 170 pacientů (10,6 %) dosáhlo primárního výsledku ve skupině s piperacilinem/tazobaktamem ve srovnání se 7 ze 186 (3,8 %) ve skupině s 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 s piperacilinem/tazobaktamem ve srovnání se 138 ze 185 (74,6 %), randomizovaných k meropenemu (rozdíl v riziku, 6,2 % [95% CI - 15,5 až 3,1 %]; P = 0,19). U sekundárních výsledků byly statistické testy oboustranné, přičemž hodnota P < 0,05 byla považována za významnou.

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Maximální koncentrace piperacilinu a tazobaktamu po podání dávky 4 g/0,5 g v průběhu 30 minut intravenózní infuzí je 298 µg/ml, resp. 34 µg/ml.

### Distribuce

Piperacilin i tazobaktam se přibližně z 30 % vážou na plazmatické bílkoviny. Vazba piperacilinu nebo tazobaktamu na bílkovinu není ovlivněna přítomností druhé složky. Vazba metabolitu tazobaktamu na bílkovinu je zanedbatelná.

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 nezanícenými mozgovými plenami, stejně jako u jiných penicilinů.

### Biotransformace

Piperacilin se metabolizuje na minoritní 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.

### Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Za hlavní farmakodynamický faktor určující účinnost piperacilinu je považován čas nad minimální inhibiční koncentrací (T>MIC).

### Zvláštní populace

U pacientů s jaterní cirhózou se ve srovnání se zdravými osobami poločas vylučování piperacilinu a tazobaktamu zvyšuje přibližně o 25 %, resp. 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 %, resp. o 55 % delší. Tento rozdíl může být způsoben změnami v clearance kreatininu souvisejícími s věkem.

### *Rasa*

Ve farmakokinetice piperacilinu nebo tazobaktamu nebyly pozorovány 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**

Neklinické 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 toxicitou pro matku, 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 narušen (snížená hmotnost plodu, zvýšení počtu mrtvě narozených mláďat, zvýšená mortalita mláďat) souběžně s toxicitou pro matku.

## **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 piperacilin/tazobaktam 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.

Piperacilin/tazobaktam se nesmí mísit s dalšími látkami v injekční stříkačce nebo infuzní láhvi, protože kompatibilita nebyla stanovena.

Vzhledem k chemické nestabilitě se nesmí piperacilin/tazobaktam používat v roztocích obsahujících pouze hydrogenuhličitan sodný.

Piperacilin/tazobaktam se nesmí přidávat ke krevním derivátům nebo albuminovým hydrolyzátům.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Neotevřená injekční lahvička: 3 roky

Rekonstituovaný roztok v injekční lahvičce: Chemická a fyzikální stabilita před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě-. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a za normálních okolností nemají překročit 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Neotevřená injekční lahvička: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání rekonstituovaného a naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

30ml injekční lahvička z bezbarvého skla třídy I, uzavřená 20mm brombutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem nebo hliníkovým uzávěrem s šedým plastovým odtrhovacím víčkem „flip-off“ vhodnými pro parenterální přípravek.

Velikosti balení: 1 nebo 10 injekčních lahviček v balení

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, zda neobsahuje částice a nezměnil barvu. 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 10 minut (podrobnosti ohledně zacházení viz níže).

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

\*Kompatibilní rozpouštědla pro rekonstituci:

- 0,9% (9 mg/ml) roztok chloridu sodného pro injekci
- sterilní voda pro injekci (maximální doporučený objem sterilní vody pro injekci na jednu dávku je 50 ml)
- 5% roztok glukózy

Rekonstituované roztoky je třeba odebrat z injekční lahvičky injekční stříkačkou. Po rekonstituci provedené podle pokynů bude obsah injekční lahvičky odebraný injekční 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 roztoků:

- 0,9% (9 mg/ml) roztok chloridu sodného pro injekci
- 5% roztok glukózy
- Ringer-laktát
- Hartmannův roztok
- Ringer-acetát
- Ringer-acetát/malát

### Společné podávání s aminoglykosidy

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

Inkompatibility viz bod 6.2.

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

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Kypr

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

15/236/22-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 30. 4. 2024

Datum posledního prodloužení registrace:

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

26. 8. 2024