

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Piperacillin/Tazobactam Viatris 4 g/0,5 g prášek pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička přípravku Piperacillin/Tazobactam Viatris obsahuje 4 g piperacilinu (ve formě sodné soli piperacilinu) a 0,5 g tazobaktamu (ve formě sodné soli tazobaktamu).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna injekční lahvička prášku pro infuzní roztok obsahuje 206,6 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok. Bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Piperacilin/tazobaktam 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 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.

Piperacilin/tazobaktam je možné používat při léčbě neutropenických pacientů s horečkou, u níž existuje podezření, že je způsobena bakteriální infekcí.

Poznámka: Použití při bakteriémii způsobené bakteriemi *E. coli* a *K. pneumoniae* (necitlivými na ceftriaxon) produkujícími širokospektrébeta-laktamázy (ESBL) se nedoporučuje u dospělých pacientů,

viz bod 5.1.

Děti ve věku od 2 do 12ti let

- komplikované intraabdominální infekce

Piperacilin/tazobaktam je možné používat při léčbě neutropenických dětí s horečkou, u níž existuje podezření, že je způsobena bakteriální infekcí.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávka a frekvence podání přípravku piperacilin/tazobaktam závisí na závažnosti a 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 bakteriální infekce u neutropenických pacientů je doporučena dávka 4 g piperacilinu/0,5 g tazobaktamu podávaná každých 6 hodin. Tento režim se může použít 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	Piperacilin/tazobaktam 4 g/0,5 g
Po 6 hodinách	Závažná pneumonie Neutropeničtí dospělí pacienti s horečkou, u níž je podezření, že je způsobena bakteriální infekcí
Po 8 hodinách	Komplikované infekce močových cest (včetně pyelonefritidy) Komplikované intraabdominální infekce Infekce kůže a měkkých tkání (včetně infekcí diabetické nohy);

Porucha funkce ledvin

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

Clearence kreatininu (ml/min)	Doporučené dávkování přípravku Piperacillin/Tazobactam Viatris
> 40	Není nutná úprava dávky
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.

Porucha funkce jater

Není potřeba upravovat dávkování (viz. bod 5.2).

Starší populace

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)

Infekce

V následující tabulce je shrnuta frekvence léčby a dávky ve vztahu k tělesné hmotnosti u pediatrických pacientů ve věku 2-12 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 bakteriální infekcí*
100 mg piperacilinu/12,5 mg tazobaktamu na 1 kg tělesné hmotnosti/každých 8 hodin	Komplikované intraabdominální infekce *

*nesmí být překročena dávka 4 g/0,5 g během 30 minut.

Porucha funkce ledvin

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

Clearence kreatininu (ml/min)	Piperacilin / tazobaktam (doporučené dávkování)
> 50	Není nutná úprava dávky.
≤ 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 piperacilin/tazobaktam nebyla u dětí ve věku 0-2 let 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

Piperacillin/Tazobactam Viatris se podává intravenózní infuzí (v průběhu 30 minut).

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

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost 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 Viatris mají být pečlivě zjištěny předchozí reakce přecitlivělosti 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 se pravděpodobněji objevují u osob s polyvalentní alergií v anamnéze. Závažné hypersenzitivní reakce vyžadují přerušení podávání antibiotika a mohou vyžadovat podání adrenalinu a další neodkladná opatření.

Terapie kombinací piperacilin/tazobaktam může způsobit závažné nežádoucí kožní reakce, např. Stevens-Johnsonův syndrom, toxickou epidermální nekrolýzu, polékové reakce spojené s eozinofilií a systémovými příznaky, a akutní generalizovanou exantematózní pustulózu (viz bod 4.8). Pokud se u pacientů objeví kožní vyrážka, mají být pečlivě monitorováni, a pokud léze progredují, piperacilin/tazobactam má být vysazen.

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 přípravku Piperacillin/Tazobactam Viatris ukončit.

Léčba přípravkem Piperacillin/Tazobactam Viatris 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 může 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, zejména u pacientů s poškozenou funkcí ledvin.

U pacientů s nízkými zásobami 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 potenciální nefrotoxicitě (viz bod 4.8) má být piperacilin/tazobaktam používán s opatrností u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo u hemodialyzovaných pacientů. Dávkování při intravenózním podání a intervaly podávání je třeba upravit podle míry poruchy funkce ledvin (viz bod 4.2).

V sekundární analýze s použitím údajů z rozsáhlé multicentrické randomizované klinické 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 v porovnání s jinými antibiotiky. Tato sekundární analýza vedla k závěru, že piperacilin/tazobaktam byl u těchto pacientů příčinou pomalé obnovy funkce ledvin.

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

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 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.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 206,6 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 10,3 % 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 blokady 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 renální dysfunkcí 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, jimž byl souběžně podáván piperacilin/tazobaktam a vankomycin v porovnání 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 Tazocin 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.

Testy Platelia Aspergillus EIA (Bio-Rad Laboratories) mohou vést k falešně pozitivním výsledkům u pacientů užívajících piperacilin/tazobaktam. 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 užívajících piperacilinu/tazobaktamu 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, pouze pokud očekávaný přínos převažuje nad možnými riziky pro těhotnou ženu a dítě.

Fertilita

Studie fertility u potkanů neprokázaly vliv na plodnost 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 hlášený nežádoucí účinek (který se objevuje u 1 pacienta z 10) je průjem. Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky patří pseudo-membránózní kolitida a toxická epidermální nekroýza, které se vyskytují u 1 až 10 pacientů z 10 000. Frekvence výskytu pancytopenie, anafylaktického šoku a Stevensova-Johnsova syndromu nemůže být z dostupných dat stanovena.

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.

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 dat nelze určit)
Infekce a infestace		kandidová infekce*		Pseudomembránózní kolitida	
Poruchy krve a lymfatického systému		trombocytopenie, anémie*	leukopenie	agranulocytóza,	pancytopenie*, neutropenia, hemolytická anémie*, trombocytémie*, eozinofilie*
Poruchy imunitního systému					anafylaktoidní šok*, anafylaktický šok*, anafylaktoidní reakce*, anafylaktická reakce*, hypersenzitivita*

Poruchy metabolismu a výživy			hypokalemie		
Psychiatrické poruchy		insomnie			delirium*
Poruchy nervového systému		bolest hlavy	záchvaty křečí*		
Cévní poruchy			hypotenze, flebitida, tromboflebitida, návaly horka		
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 tkáně		vyrážka, pruritus	erythema multiforme*, kopřivka, makulopapulární vyrážka*	toxická epidermální nekrolýza*	Stevensův-Johnsonův syndrom*, exfoliativní dermatitida, polékové reakce spojené 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	zimnice		
Vyšetření		zvýšená alaninaminotransferáza, zvýšená	snížená hladina glukosy v krvi, zvýšený		prodloužená doba krvácení, zvýšená gamaglutamyltrans-

		aspartátamino-transferáza, 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	bilirubin v krvi, prodloužený protrombinový čas		feráza
--	--	--	---	--	--------

*nežádoucí účinek zaznamenaný po uvedení přípravku 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 manifestaci 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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Příznaky

Po uvedení přípravku na trh se objevila 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 předávkování

V případě předávkování je třeba léčbu piperacilinem/tazobaktamem přerušit. Není známo žádné specifické antidotum.

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, kombinace penicilinů včetně inhibitorů beta-laktamázy; ATC kód: J01C R05

Mechanismus působení

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.

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.
- 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 testování citlivosti

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) stanovil pro testování citlivosti tato kritéria interpretace minimální inhibiční koncentrace (MIC) piperacilinu/tazobaktamu:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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.

Roztřídění relevantních druhů podle citlivosti k piperacilinu/tazobaktamu
BĚŽNĚ 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 na meticilin) [‡] <i>Staphylococcus</i> spp., koaguláza negativní, (pouze izoláty citlivé na meticilin) <i>Streptococcus agalactiae</i> (streptokoky skupiny B) [†] <i>Streptococcus pyogenes</i> (streptokoky 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> <i>Clostridium</i> spp. <i>Eubacterium</i> spp. Anaerobní grampozitivní koky ^{††}
<u>Anaerobní gramnegativní mikroorganismy</u> Skupina <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Porphyromonas</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.
DRUHY, U NICHŽ MŮŽE ZÍSKANÁ REZISTENCE PŘEDSTAVOVAT PROBLÉM
<u>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> [†] Skupina viridujících streptokoků [†]
<u>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> spp. <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> spp.

PŘIROZENĚ REZISTENTNÍ MIKROORGANISMŮ
<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>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<p>† Streptokoky nejsou bakterie produkující beta-laktamázu; 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> hlášena.</p> <p>†† Včetně druhů <i>Anaerococcus</i>, <i>Finegoldia</i>, <i>Parvimonas</i>, <i>Peptoniphilus</i> a <i>Peptostreptococcus</i> spp.</p>

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 oběhu způsobené 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 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 léčbě meropenemem (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 s konkomitantní infekcí.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Nejvyšší koncentrace piperacilinu a tazobaktamu po podání 4 g/0,5 g v průběhu 30 minut intravenózní infuzí 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 nezanícenými mozkovými 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 populace

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 rozmnožování 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 piperacilin/tazobaktam podává současně s jinými antibiotiky (například aminoglykosidy), musí se obě látky podávat odděleně. Mísení beta-laktamových antibiotik s aminoglykosidy *in vitro* může mít za následek značnou inaktivaci aminoglykosidu.

Piperacilin/tazobaktam se nesmí mísit s dalšími látkami v injekční stříkačce nebo v infuzní lahvi, protože jejich kompatibilita nebyla potvrzena.

Piperacillin/Tazobactam Viatrix má být podáván infuzním setem odděleně od ostatních léků, pokud kompatibilita není stanovena.

Vzhledem k chemické nestabilitě se nesmí Piperacillin/Tazobactam Viatrix používat s roztoky obsahujícími bikarbonát sodný.

Ringerův roztok s laktátem (Hartmannův roztok) není kompatibilní s přípravkem Piperacillin/Tazobactam Viatrix.

Piperacillin/Tazobactam Viatrix se nemá přidávat do přípravků vyrobených z krve nebo hydrolyzátu albuminu.

6.3 Doba použitelnosti

Lahvičky před otevřením: 30 měsíců.

Po rekonstituci/ředění:

Přípravek se má použít okamžitě, aby se zamezilo možnosti mikrobiální kontaminace. Pokud není roztok použit ihned, je skladování a jeho podmínky na zodpovědnosti uživatele.

Nepoužitý roztok se má zlikvidovat.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a ředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Piperacillin/Tazobactam Viatrix: 50 ml injekční lahvička z bezbarvého skla typu II uzavřená chlorbutylovou pryžovou zátkou (typ I) s hliníkovým flip-off uzávěrem.

Velikost balení: 1, 5, 10 nebo 12 injekčních laviček.

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

vizuálně zkontrolovat kvůli částčkám hmoty a změnám v zabarvení. Roztok je možné použít pouze, pokud je čirý a neobsahuje žádné částice.

Intravenózní podání

Rekonstituce a ředění jsou popsány dále.

1) Rekonstituce

Každou injekční lahvičku přípravku Piperacillin/Tazobactam Viatris rekonstituujte přidáním jednoho z následujících roztoků:

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

Do každé lahvičky přidejte roztok v množství dle níže uvedené tabulky:

Obsah injekční lahvičky	Objem roztoku* který je nutné přidat do injekční lahvičky
4 g/0,5 g (4 g piperacilinu a 0,5 g tazobaktamu)	20 ml

Silně protřepávejte po dobu 1 až 2 minut nebo do úplného rozpuštění.

2) Ředění

Rekonstituovaný roztok by měl být z injekční lahvičky vytažen injekční stříkačkou. Při rekonstituci provedené podle pokynů bude obsah injekční lahvičky odebraný injekční stříkačkou obsahovat deklarované množství piperacilinu a tazobaktamu.

Rekonstituovaný roztok může být dále ředěn na požadovaný objem (např. 50 ml až 150 ml) přidáním odebraného objemu jednoho z následujících roztoků:

- sterilní voda pro injekci (maximální doporučené množství na dávku je 50ml)
- 0,9% (9 mg/ml) roztok chloridu sodného pro přípravu injekce
- glukóza 5%

Silně protřepávejte do úplného rozpuštění.

Současné podávání s aminoglykosidy

Vzhledem k inaktivaci aminoglykosidů beta-laktamovými antibiotiky in vitro se doporučuje podávat piperacilin/tazobaktam a aminoglykosidy odděleně. Pokud je indikována současná terapie s aminoglykosidy, je potřeba piperacilin/tazobaktam a aminoglykosidy rekonstituovat a ředit odděleně. Piperacillin/Tazobactam Viatris musí být podáván infuzním setem odděleně od jiných léčivých přípravků.

Viz bod 6.2 „Inkompatibility“.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Pouze k jednorázovému použití. Nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viartis Limited
Damastown Industrial Park, Mulhuddart
Dublin 15, DUBLIN
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Piperacillin/Tazobactam Viartis: 15/740/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 11. 2009
Datum posledního prodloužení registrace: 17. 4. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 8. 2024