

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Piperacillin/Tazobactam AptaPharma 2 g/0,25 g prášek pro infuzní roztok
Piperacillin/Tazobactam AptaPharma 4 g/0,5 g prášek pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Piperacillin/Tazobactam AptaPharma 2 g/0,25 g prášek pro infuzní roztok

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

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

Jedna injekční lahvička obsahuje 4 g piperacilinu ve formě sodné soli piperacilinu a 0,5 g tazobaktamu ve formě sodné soli tazobaktamu.

Jedna injekční lahvička obsahuje 9,39 mmol (216 mg) sodíku.

Pomocná látka se známým účinkem

Piperacillin/Tazobactam AptaPharma 2 g/0,25 g prášek pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 108 mg (4,7 mmol) sodíku.

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

Jedna injekční lahvička obsahuje 216 mg (9,4 mmol) 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

Piperacillin/Tazobactam AptaPharma je indikován k léčbě následujících infekcí u dospělých, dospívajících 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.

Přípravek Piperacillin/Tazobactam AptaPharma je možné používat při léčbě pacientů s febrilní neutropenií, u níž existuje podezření, že je způsobena bakteriální infekcí.

Poznámka: Použití při bakteriemi 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 nitrobrášní infekce

Přípravek Piperacillin/Tazobactam AptaPharma je možné používat při léčbě dětí s febrilní neutropenií, u níž existuje podezření, že je způsobena bakteriální infekcí.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávka a frekvence podávání přípravku Piperacillin/Tazobactam AptaPharma závisí na závažnosti, lokalizaci infekce a suspektních 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 pacientů s neutropenií je doporučena 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 léčby a doporučená dávka pro dospělé a dospívající pacienty podle indikace nebo stavu:

| Frekvence léčby | Piperacillin/Tazobactam AptaPharma 4 g/0,5 g |
|------------------------|--|
| Každých 6 hodin | Závažná pneumonie |
| | Dospělí pacienti s febrilní neutropenií, u níž existuje podezření, že je způsobena bakteriální infekcí |
| Každých 8 hodin | Komplikovaná infekce močových cest (včetně pyelonefritidy) |
| | 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 známám toxicity léčivé látky; dávku léčivého přípravku a interval podání je potřeba adekvátně přizpůsobit):

| Clearance kreatininu (ml/min) | Piperacillin/Tazobactam AptaPharma (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 má být po každé dialýze podána jedna další dávka piperacilinu/tazobaktamu 2 g/0,25 g, protože hemodialýza odstraní 30 – 50 % piperacilinu za 4 hodiny.

Pacienti s poruchou funkce jater

Není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Starší pacienti

U starších pacientů s normální funkcí ledvin nebo hodnotami clearance kreatininu nad 40 ml/min není nutná žádná úprava dávky.

Pediatrická populace (2 – 12 let)

Infekce

Následující tabulka shrnuje frekvence léčby a dávku vztahující se k tělesné hmotnosti u pediatrických pacientů ve věku 2 – 12 let podle indikace nebo stavu:

| Dávka podle tělesné hmotnosti a frekvence podání dávek | Indikace/stav |
|---|---|
| 80 mg piperacilinu/10 mg tazobaktamu na kg tělesné hmotnosti/každých 6 hodin | Děti s febrilní neutropenií s horečkou s podezřením na bakteriální infekce* |
| 100 mg piperacilinu/12,5 mg tazobaktamu na kg tělesné hmotnosti/každých 8 hodin | Komplikované intraabdominální infekce* |

* Nemá být překročena maximální dávka 4 g/0,5 g po dobu 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 léčivé látky; dávku léčivého přípravku a interval podání je potřeba adekvátně přizpůsobit):

| Clearance kreatininu (ml/min) | Piperacillin/Tazobactam AptaPharma (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 ve věku do 2 let

Bezpečnost a účinnost piperacilinu/tazobaktamu u dětí ve věku 0 – 2 roky nebyly stanoveny.

Nejsou dostupné 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

Piperacillin/Tazobactam AptaPharma 2 g/0,25 g se podává intravenózní infuzí (v průběhu 30 minut).

Piperacillin/Tazobactam AptaPharma 4 g/0,5 g se podává intravenózní infuzí (v průběhu 30 minut).

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

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kterékoli jiné penicilinové antibiotikum.

Akutní závažná alergická reakce na jakékoliv 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 brána v úvahu vhodnost použití širokospektrého semisyntetického penicilinu v závislosti na faktorech, jako jsou závažnost infekce a prevalence rezistence na jiná vhodná antibiotika.

Před zahájením léčby přípravkem Piperacillin/Tazobactam AptaPharma mají být pečlivě zjištěny předchozí hypersenzitivní reakce na peniciliny, jiné beta-laktamy (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 epinefrinu a další neodkladná opatření.

Přípravek Piperacillin/Tazobactam AptaPharma může způsobit závažné nežádoucí kožní reakce, např. 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 přípravek Piperacillin/Tazobactam AptaPharma vysazen.

Hemofagocytární lymfocytóza :

U pacientů léčených piperacilinem/tazobaktamem byly hlášeny případy hemofagocytární lymfocytózy, často po léčbě delší než 10 dnů. Hemofagocytární lymfocytóza 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 lymfocytóza, 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 přípravku Piperacillin/Tazobactam AptaPharma ukončit.

Léčba přípravkem Piperacillin/Tazobactam AptaPharma 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 hematopoetické funkce.

Podobně jako při léčbě jinými peniciliny se mohou při podávání vysokých dávek objevit neurologické komplikace ve formě křečí (záchvatů), 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 stanovení koncentrace elektrolytů.

Porucha funkce ledvin

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

Sekundární analýzou s použitím dat z velké multicentrické, randomizované kontrolované studie, kdy byla sledována rychlost glomerulární filtrace (GFR) po podání často používaných antibiotik u kriticky nemocných pacientů, bylo zjištěno, že užití piperacilinu/tazobaktamu bylo spojeno s nižším stupněm zlepšení reverzibilní GFR ve srovnání s jinými antibiotiky. Tato sekundární analýza vedla k závěru, že použití kombinace piperacilin/tazobaktam bylo příčinou opožděného obnovení funkce ledvin u těchto pacientů.

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

Sodík

Piperacillin/Tazobactam AptaPharma 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 AptaPharma 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.

To je třeba vzít v úvahu u pacientů na dietě s kontrolovaným příjmem 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 jak u piperacilinu, tak u tazobaktamu; nicméně vrcholové koncentrace obou látek v plazmě se 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 podáním tobramycinu významně změněna.

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 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 uvádí, 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 při léčbě přípravkem Piperacillin/Tazobactam AptaPharma provádět 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 Piperacillin/Tazobactam AptaPharma 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 polyfuranózy.

Pozitivní výsledky testů uvedených výše je třeba u pacientů dostávajících Piperacillin/Tazobactam AptaPharma 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, je-li to jasně indikováno, tj. pouze pokud 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 nelze z dostupných údajů určit.

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 (≥ 1/1 000 až < 1/100) | Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000) | Není známo (z dostupných údajů nelze určit) |
|-------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---|--|---|
| Infekce a infestace | | kandidová infekce* | | pseudomembranózní 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*, 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, 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 | zimnice | | |
| Vyšetření | | zvýšení hladiny alanin-aminotransferázy, zvýšení hladiny aspartát-aminotransferázy, snížení hodnoty celkové bílkoviny v krvi, snížení hladiny albuminu v krvi, pozitivní přímý Coombsův test, zvýšení hladiny kreatininu v séru, zvýšení hladiny alkalické | snížení hladiny glukózy v krvi, zvýšení hladiny bilirubinu v krvi, prodloužení protrombinového času | | prodloužení doby krvácení, zvýšení hladiny gamma-glutamyl-transferázy |

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| | | fosfatázy v krvi, zvýšení hladiny močoviny v séru, prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času | | | |
|--|--|--|--|--|--|

* Nežádoucí účinek zaznamenaný po uvedení piperacilinu/tazobaktamu 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 piperacilinu/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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Příznaky

Po uvedení na trh byly hlášeny případy předávkování piperacilinem/tazobaktamem. Většina těchto zaznamenaných událostí zahrnujících nauzeu, zvracení a průjem byla hlášena také 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: 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-laktamáz, které často způsobují rezistenci na peniciliny a cefalosporiny, ale neinhibuje enzymy AmpC nebo metallo-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-laktamázy, které nejsou inhibovány tazobaktamem: beta-laktamázy v molekulární třídě B, C a D.
- Změny proteinů vázajících penicilin (penicillin-binding proteins, 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.

| Skupiny příslušných kmenů podle citlivosti na piperacilin/tazobaktam |
|---|
| BĚŽNĚ CITLIVÉ DRUHY |
| Aerobní grampozitivní mikroorganismy <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)† |
| Aerobní gramnegativní mikroorganismy <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i> |
| Anaerobní grampozitivní mikroorganismy <i>Clostridium</i> spp. |

| |
|---|
| Eubacterium spp. Anaerobní grampozitivní koky†† |
| Anaerobní gramnegativní mikroorganismy 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 |
| Aerobní grampozitivní mikroorganismy <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> † Skupina viridujících streptokoků† |
| Aerobní gramnegativní mikroorganismy <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 ORGANISMY |
| Aerobní grampozitivní mikroorganismy <i>Corynebacterium jeikeium</i> |
| Aerobní gramnegativní mikroorganismy <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella</i> spp. <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> |
| Jiné mikroorganismy <i>Chlamydophilia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> |
| † 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. †† Včetně <i>Anaerococcus</i> , <i>Fingoldia</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 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 $-\infty$ 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, $-\infty$ 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

Maximální koncentrace piperacilinu a tazobaktamu po dávce 4 g/0,5 g podané intravenózní infuzí po dobu 30 minut jsou 298 mikrogramů/ml a 34 mikrogramů/ml.

Distribuce

Jak piperacilin, tak tazobaktam se přibližně z 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 u pacientů s nezanícenými mozgovými pleny malá, 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 nebo 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

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 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 myši po intravenózním podání tazobaktamu nebo kombinace piperacilinu/tazobaktamu ukázala nepatrné snížení hmotnosti plodu při dávkách toxických pro matku, ale 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 mortalita mláďat) souběžně s mateřskou toxicitou.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Žádné.

6.2 Inkompatibility

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

Pokud se přípravek Piperacillin/Tazobactam AptaPharma podává současně s jinými antibiotiky (např. aminoglykosidy), musí se léčivé přípravky podávat odděleně. Mísení beta-laktamových antibiotik s aminoglykosidy *in vitro* může mít za následek značnou inaktivaci aminoglykosidu.

Piperacillin/Tazobactam AptaPharma se nesmí mísit s jinými látkami v injekční stříkačce nebo infuzní láhvi, protože kompatibilita nebyla stanovena.

Vzhledem k chemické nestabilitě nemá být Piperacillin/Tazobactam AptaPharma použit s roztoky obsahujícími pouze hydrogenuhličitan sodný. Piperacillin/Tazobactam AptaPharma se nesmí přidávat do krevních derivátů nebo k hydrolyzátům albuminu.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička: 2 roky

Po rekonstituci/ředění:

Chemická a fyzikální stabilita naředěného rekonstituovaného/naředěného roztoku před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při pokojové teplotě 25 °C a 48 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C. Po naředění Ringerovým roztokem s laktátem nebo Hartmanovým roztokem má být naředěný přípravek použit okamžitě po přípravě. Pro všechna kompatibilní rozpouštědla viz bod 6.6.

Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný a naředěný přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání před použitím jsou v zodpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 12 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud rekonstituce/ředění neproběhly v kontrolovaných a validovaných aseptických podmínkách. Podmínky uchovávání pro chemickou a fyzikální stabilitu uvedené v předchozím odstavci nemají být překročeny.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neotevřené injekční lahvičky: Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci/naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Piperacillin/Tazobactam AptaPharma 2 g/0,25 g prášek pro infuzní roztok

Bílý až téměř bílý prášek v 30ml injekční lahvičce z čirého skla třídy I s šedou brombutylovou pryžovou zátkou a fialovým odtrhovacím hliníkovým uzávěrem a polypropylenovým krytem.

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

Bílý až téměř bílý prášek ve 48ml injekční lahvičce z čirého skla třídy I s šedou brombutylovou pryžovou zátkou a červeně zbarveným odtrhovacím hliníkovým uzávěrem a polypropylenovým krytem.

Velikost balení: 1, 5 nebo 10 injekčních lahviček v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Rekonstituovaný roztok je čirý a bezbarvý až světle žlutý. Přípravu roztoku a podání je třeba provádět za standardních aseptických podmínek.

Roztok je třeba před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje částice a zda nedošlo ke změně barvy. Roztok má být použit pouze v případě, že je čirý a bez částic.

Intravenózní podání

Rekonstituujte každou lahvičku objemem rozpouštědla uvedeným v tabulce níže, za použití jednoho z kompatibilních rozpouštědel k rekonstituci. Kružte lahvičkou do rozpuštění. Při stálém kroužení dojde k rekonstituci obvykle během 5 až 10 minut (podrobnosti o manipulaci viz níže).

| Obsah injekční lahvičky | Objem rozpouštědla* přidávaného do injekční lahvičky |
|--|--|
| 2 g/0,35 g (2 g piperacilinu a 0,25 g tazobaktamu) | 10 ml |
| 4 g/0,5 g (4 g piperacilinu a 0,5 g tazobaktamu) | 20 ml |

*** Kompatibilní rozpouštědla pro rekonstituci:**

- sterilní voda pro injekci
- 0,9% injekční roztok chloridu sodného (9 mg/ml)
- 5% infuzní roztok glukózy (50 mg/ml)
- 5% roztok glukózy (50 mg/ml) v 0,9% injekčním roztoku chloridu sodného (9 mg/ml).

Rekonstituované roztoky je třeba odebrat z injekční lahvičky injekční stříkačkou. 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 ředících roztoků:

- sterilní voda pro injekci (maximální doporučený objem vody pro injekci na dávku je 50 ml)
- 0,9% roztok chloridu sodného (9 mg/ml)
- 5% infuzní roztok glukózy (50 mg/ml)
- 5% roztok glukózy (50 mg/ml) v 0,9% injekčním roztoku chloridu sodného (9 mg/ml)
- Ringerův roztok s laktátem
- Hartmanův roztok
- Ringerův roztok s acetátem
- Ringerův roztok s acetátem/maleinátem

Současné podávání s aminoglykosidy

Vzhledem k inaktivaci aminoglykosidů beta-laktamovými antibiotiky *in vitro* se doporučuje podávat Piperacillin/Tazobactam AptaPharma a aminoglykosidy odděleně. Pokud je indikována současná terapie s aminoglykosidy, je potřeba přípravek Piperacillin/Tazobactam AptaPharma a aminoglykosidy rekonstituovat a ředit odděleně.

V případech, kdy se doporučuje společné podávání, je přípravek Piperacillin/Tazobactam AptaPharma kompatibilní pro současné podávání infuzní linkou s použitím Y spojky pouze s následujícími aminoglykosidy za následujících podmínek:

| Aminoglykosid | Piperacillin/Tazobactam AptaPharma Dávka | Piperacillin/Tazobactam AptaPharma Naředěný objem (ml) | Rozmezí koncentrace aminoglykosidu* (mg/ml) | Vhodná rozpouštědla |
|---------------|--|--|---|---|
| Amikacin | 2 g/0,25 g 4 g/0,5 g | 50, 100, 150 | 1,75 – 7,5 | 0,9% roztok chloridu sodného nebo 5% roztok glukózy |
| Gentamicin | 2 g/0,25 g 4 g/0,5 g | 50, 100, 150 | 0,7 – 3,32 | 0,9% roztok chloridu sodného nebo 5% roztok glukózy |

* Dávka aminoglykosidu má být stanovena na základě tělesné hmotnosti pacienta, stavu infekce (závažné nebo život ohrožující) a renálních funkcí (clearance kreatininu).

Kompatibilita přípravku Piperacillin/Tazobactam AptaPharma s jinými aminoglykosidy nebyla stanovena. Pouze koncentrace a rozpouštědla pro amikacin a gentamicin s dávkou přípravku Piperacillin/Tazobactam AptaPharma ve výše uvedené tabulce byly stanoveny jako kompatibilní pro společné podávání infuzní linkou s použitím Y spojky. Současné společné podávání infuzní linkou s použitím Y spojky nebo jiným způsobem, než je uvedeno výše, může mít za následek inaktivaci aminoglykosidu přípravkem Piperacillin/Tazobactam Aptapharma.

Inkompatibility viz bod 6.2.

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

Pouze pro jednorázové použití. Veškerý nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likozarjeva ulica 6
1000 Ljubljana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Piperacillin/Tazobactam AptaPharma 2 g/0,25 g: 15/289/23-C
Piperacillin/Tazobactam AptaPharma 4 g/0,5 g: 15/290/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. 5. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 5. 2025