

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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 prášku pro infuzní roztok obsahuje 9,7 mmol (224 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

Přípravek Piperacillin/Tazobactam Kabi je určený k léčbě následujících infekcí u dospělých a dětí starších 2 let (viz body 4.2 a 5.1):

Dospělí a dospívající

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

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

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

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

Děti ve věku od 2 do 12 let

- Komplikované nitrobřišní infekce

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

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávka a frekvence podávání přípravku Piperacillin/Tazobactam Kabi závisí na závažnosti, lokalizaci infekce a očekávaných patogenech.

Dospělí a dospívající pacienti

Infekce

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

U nozokomiální pneumonie a bakteriálních infekcí u 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	Přípravek Piperacillin/Tazobactam Kabi
Po 6 hodinách	Závažná pneumonie
	Dospělí pacienti s febrilní neutropenií, u níž existuje podezření, že je způsobena bakteriální infekcí.
Po 8 hodinách	Komplikované infekce močových cest (včetně pyelonefritidy).
	Komplikované nitrobrišní 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 látky; dávku léčivého přípravku a interval podání je potřeba adekvátně přizpůsobit):

Clearance kreatininu (ml/min)	Přípravek Piperacillin/Tazobactam Kabi (doporučené dávkování)
> 40	Není nutná úprava dávkování.
20–40	Maximální doporučená dávka: 4 g/0,5 g každých 8 hodin
< 20	Maximální doporučená dávka: 4 g/0,5 g každých 12 hodin

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

Pacienti s poruchou funkce jater

Není potřeba upravovat dávkování (viz bod 5.2).

Starší pacienti

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

Pediatriká populace (2–12 let věku)

Infekce

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

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

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

Porucha funkce ledvin

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

Clearance kreatininu (ml/min)	Přípravek Piperacillin/Tazobactam Kabi (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.

Děti ve věku do 2 let

Bezpečnost a účinnost přípravku Piperacillin/Tazobactam Kabi nebyla u dětí ve věku 0 až 2 roky stanovena.

Žádné údaje z kontrolovaných klinických studií nejsou k dispozici.

Délka léčby

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

Způsob podání

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

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

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky, jakékoliv jiné penicilinové antibakteriální agens nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

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 brána 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 Kabi 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

hlášený 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 přerušeni podávání antibiotika a mohou vyžadovat podání adrenalinu a další neodkladná opatření.

Byly hlášeny hypersenzitivní reakce, které progredovaly do Kounisova syndromu (akutní alergický koronární arteriospasmus, který může vést k infarktu myokardu, viz bod 4.8).

Terapie kombinací piperacilin/tazobaktam může způsobit závažné nežádoucí kožní reakce, např. Stevensův-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 sledováni, v případě zhoršení postižených míst má být kombinace piperacillin/tazobactam vysazena.

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 Kabi ukončit.

Při používání piperacilinu/tazobaktamu byla hlášena rhabdomyolýza. Pokud se objeví známky nebo příznaky rhabdomyolýzy, je třeba léčbu přípravkem Piperacillin/Tazobactam Kabi ukončit a zahájit vhodnou léčbu.

Léčba přípravkem Piperacillin/Tazobactam Kabi 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.

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.

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 poruchou funkce ledvin (viz bod 4.8).

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 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 a u dialyzovaných 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 glomerulární filtrační rychlost (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 užití kombinace piperacilin/tazobaktam bylo příčinou opožděného obnovení funkce ledvin u těchto pacientů.

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

Tento léčivý přípravek obsahuje 224 mg sodíku v injekční lahvičce, což odpovídá 11,2 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Toto má být bráno v úvahu u pacientů, kteří mají dietu s řízeným příjmem sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nedepolarizující myorelaxancia

Piperacilin používaný současně s vekuroniem byl označen za příčinu prodloužení neuromuskulární blokády způsobené vekuroniem. Vzhledem k podobnému mechanismu působení se očekává, že neuromuskulární blokáda způsobovaná všemi nedepolarizujícími myorelaxanciemi, 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 nižší renální clearance jak u piperacilinu, tak u tazobaktamu. Vrcholové koncentrace obou látek v plazmě se však nemění.

Aminoglykosidy

Piperacilin, ať už samostatně, nebo s tazobaktamem, významně nezměnil farmakokinetiku tobramycinu u pacientů s normální funkcí ledvin a s mírnou nebo středně závažnou renální dysfunkcí. Rovněž farmakokinetika piperacilinu, tazobaktamu a metabolitu M1 nebyla významně změněna podáním tobramycinu.

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

Informace související s podáním piperacilinu/tazobaktamu s aminoglykosidy viz bod 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 provádět při léčbě přípravkem Piperacillin/Tazobactam Kabi enzymatické stanovení glukózy v moči.

Řada chemických metod ke stanovení bílkovin v moči může vést k falešně pozitivním výsledkům. Stanovení bílkovin pomocí testovacích proužků není ovlivněno.

Prímý Coombsův test může být pozitivní.

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

Positivní výsledky testů uvedených výše je třeba u pacientů používajících přípravek Piperacillin/Tazobactam Kabi potvrdit dalšími diagnostickými metodami.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Piperacillin/Tazobactam Kabi těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici.

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

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

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

Z nejzávažnějších nežádoucích účinků se pseudomembranózní kolitida a toxická epidermální nekrolýza vyskytují u 1 až 10 pacientů z 10 000. Četnosti výskytu pancytopenie, anafylaktického šoku a Stevensova-Johnsonova syndromu nemohou být z dostupných údajů stanoveny.

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

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		pseudo-membranózní kolitida	
Poruchy krve a lymfatického systému		trombocytopenie, anémie*,	leukopenie	agranulocytóza	pancytopenie*, neutropenie, hemolytická anémie*, trombocytóza* eozinofilie*,
Srdeční poruchy					Kounisův syndrom*. **
Poruchy imunitního systému					anafylaktoidní šok*, anafylaktický šok*, anafylaktoidní reakce*, anafylaktická reakce*, hypersenzitivita*
Poruchy metabolismu a výživy			hypokalemie		
Psychiatrické poruchy		insomnie			delírium*
Poruchy nervového systému		bolest hlavy	záchvat*		
Cévní poruchy			hypotenze, flebitida, tromboflebitida, návaly horka		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				epistaxe	eozinofilní pneumonie
Gastrointestinální poruchy	průjem	abdominální bolest, zvracení, nauzea, zácpa, dyspepsie		stomatitida	
Poruchy jater a žlučových cest					hepatitida*, žloutenka

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

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

** Akutní koronární syndrom spojený s alergickou reakcí.

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

Účinky třídy 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 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

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

Léčba

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

Léčba má být 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 betalaktamáz; ATC kód: J01CR05

Mechanismus účinku

Piperacilin, širokospektrální 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 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-laktamázi, které nejsou inhibovány tazobaktamem: beta-laktamázy v molekulární třídě B, C a D. Kromě toho tazobaktam neposkytuje ochranu proti beta-laktamázám s rozšířeným spektrem (ESBL) v molekulární třídě A a D skupin enzymů.
- Změny 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 případech 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
<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 k meticilinu) Druhy rodu <i>Staphylococcus</i> , <i>koaguláza negativní</i> (pouze izoláty citlivé k meticilinu) <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> Druhy rodu <i>Clostridium</i> Druhy rodu <i>Eubacterium</i> Anaerobní gram-positivní koky††
<u>Anaerobní gramnegativní mikroorganismy</u> Skupina <i>Bacteroides fragilis</i> Druhy rodu <i>Fusobacterium</i> Druhy rodu <i>Porphyromonas</i> Druhy rodu <i>Prevotella</i>
DRUHY, U NICHŽ MŮŽE ZÍSKANÁ REZISTENCE PŘEDSTAVOVAT PROBLÉM
<u>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> † Skupina <i>Streptococcus viridans</i> †

<u>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> Druhy rodu <i>Enterobacter</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia</i> ssp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Druhy rodu <i>Serratia</i>
TRVALE REZISTENTNÍ ORGANISMY
<u>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i> <u>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</u> <i>Burkholderia cepacia</i> Druhy rodu <i>Legionella</i> <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Jiné mikroorganismy</u> <i>Chlamydophilia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
† Streptokoky nejsou bakterie produkující <i>beta-laktamázu</i> ; 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 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 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 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 malá u pacientů s nezanícenými mozgovými plenami, stejně jako u jiných penicilinů.

Biotransformace

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

Eliminace

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

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

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

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

Zvláštní populace

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

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

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

Pediatrická populace

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

Starší pacienti

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

Rasa

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

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 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 kromě těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Pokud se piperacilin/tazobaktam podává současně s jinými antibiotiky (tj. aminoglykosidy), musí se léčivé přípravky podávat odděleně. Mísení kombinace piperacilin/tazobaktam s aminoglykosidy *in vitro* může mít za následek značnou inaktivaci aminoglykosidu.

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

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

Vzhledem k chemické nestabilitě nemá být piperacilin/tazobaktam použit s roztoky obsahujícími hydrogenuhličitán sodný.

Složený roztok natrium-laktátu (Ringerův roztok s laktátem, Hartmann) není kompatibilní s piperacilinem/tazobaktamem

Piperacilin/tazobaktam se nesmí přidávat do přípravků vyrobených z krve nebo hydrolyzátům albuminu.

6.3 Doba použitelnosti

Sterilní prášek pro přípravu injekce v prodejním balení: 3 roky

Rekonstituovaný a/nebo ředěný přípravek Piperacillin/Tazobactam Kabi: Chemická a fyzikální stabilita při použití byla prokázána až po dobu 24 hodin při uchování při teplotě 2–8 °C.

Z mikrobiologického hlediska se má přípravek použít okamžitě.

Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2-8 °C, pokud rekonstituce/naředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici.

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

50 ml injekční lahvička z bezbarvého skla typu II uzavřená halobutylovou pryžovou zátkou.

Velikost balení: 1, 5 a 10 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

Intravenózní podání

Rozpusťte obsah jedné injekční lahvičky v objemu rozpouštědla podle níže uvedené tabulky, použijte jedno z kompatibilních rozpouštědel pro rekonstituci. Protřepávejte, dokud se látka nerozpustí. Při nepřetržitém protřepávání 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
4 g/0,5 g (4 g piperacilinu a 0,5 g tazobaktamu)	20 ml

* Kompatibilní rozpouštědla pro rekonstituci:

- 0,9% (9 mg/ml) roztok chloridu sodného pro injekci

- sterilní voda pro injekci⁽¹⁾

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

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

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

- 0,9% (9 mg/ml) roztok chloridu sodného pro injekci

- 5% roztok glukózy

- 6% dextrans v 0,9% roztoku chloridu sodného

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

Fresenius Kabi s.r.o., Na Strži 1702/65, Nusle, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

15/654/08-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 11. 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 23. 9. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

25. 2. 2026