

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Piperacillin/Tazobactam Noridem 2 g/0,25 g

Jedna injekční lahvička obsahuje 2 g piperacilinu ve formě 2,085 g sodné soli piperacilinu a 0,25 g tazobaktamu ve formě 0,268 g sodné soli tazobaktamu.

Piperacillin/Tazobactam Noridem 4 g/0,5 g

Jedna injekční lahvička obsahuje 4 g piperacilinu ve formě 4,17 g sodné soli piperacilinu a 0,5 g tazobaktamu 0,536 g ve formě sodné soli tazobaktamu.

Další složka se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička přípravku Piperacillin/Tazobactam Noridem 2 g/0,25 g obsahuje 4,7 mmol (108,1 mg) sodíku.

Jedna injekční lahvička přípravku Piperacillin/Tazobactam Noridem 4 g/0,5 g obsahuje 9,4 mmol (216,2 mg) sodíku.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok.
Bílý až světle žlutý krystalický prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Piperacillin/Tazobactam Noridem 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 včetně nozokominální a ventilátorové pneumonie.
- 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 vyskytla v souvislosti s některou z výše uvedených infekcí nebo u níž existuje podezření na takovou souvislost.

Přípravek Piperacillin/Tazobactam Noridem lze použít při léčbě pacientů s febrilní neutropenií, u nichž je podezření na bakteriální infekci.

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

Děti od 2 do 12 let

- Komplikované intraabdominální infekce.

Přípravek Piperacillin/Tazobactam Noridem lze použít při léčbě dětí s febrilní neutropenií, u nichž je podezření na bakteriální infekci.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávka a frekvence podávání přípravku Piperacillin/Tazobactam Noridem závisí na závažnosti a lokalizaci infekce a na 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 doporučená dávka 4 g piperacilinu/0,5 g tazobaktamu podávaná každých 6 hodin. Tento režim lze použít při léčbě pacientů s jinými obzvláště závažnými infekcemi.

V následující tabulce jsou shrnuty frekvence léčby a doporučené dávky pro dospělé a dospívající pacienty podle indikace nebo stavu:

Frekvence léčby	Piperacillin/Tazobactam Noridem 4 g/0,5 g
Každých 6 hodin	Závažná pneumonie
	Dospělí pacienti s febrilní neutropenií, u nichž je podezření, že je způsobena bakteriální infekcí.
Každých 8 hodin	Komplikované 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 Noridem (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 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 nutná úprava dávkování.

Pediatrická populace (2–12 let)

Infekce

Následující tabulka shrnuje frekvenci 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 podezřením na bakteriální infekci*
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 dávka má být upravena podle stupně aktuální poruchy funkce ledvin následujícím způsobem (každý pacient musí být pečlivě sledován, zda se u něj neprojeví známky toxicity léčivé látky; dávku léčivého přípravku a interval podání je potřeba adekvátně přizpůsobit):

Clearance kreatininu (ml/min)	Piperacillin/Tazobactam Noridem (doporučená dávka)
> 50	Úprava dávkování není nutná.
≤ 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 přípravku Piperacillin/Tazobactam Noridem u dětí ve věku 0–2 roky nebyly stanoveny.

Nejsou k dispozici žádné údaje z kontrolovaných klinických studií.

Délka léčby

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

Způsob podání

Přípravek Piperacillin/Tazobactam Noridem 2 g/0,25 g se podává intravenózní infuzí (během 30 minut).

Přípravek Piperacillin/Tazobactam Noridem 4 g/0,5 g se podává intravenózní infuzí (během 30 minut).

Pokyny k rekonstituci léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kterékoli jiné penicilinové antibiotikum.

Akutní závažná alergická reakce na kterékoliv jiné beta-laktamy (např. cefalosporin, monobaktam nebo karbapenem) v anamnéze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při volbě piperacilinu/tazobaktamu k léčbě konkrétního pacienta je nutno vzít v úvahu vhodnost použití širokospektrého semisyntetického penicilinu v závislosti na faktorech, jako jsou závažnost infekce a prevalence rezistence na jiná vhodná antibiotika.

Hypersenzitivní reakce

Před zahájením léčby přípravkem Piperacillin/Tazobactam Noridem je nutno pečlivě zjistit 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 příležitostně fatální reakce z hypersenzitivity (anafylaktické/anafylaktoidní [včetně šoku]). Tyto reakce se častěji vyskytují u osob s polyvalentní alergií v anamnéze. Závažné hypersenzitivní reakce vyžadují přerušení podávání antibiotika a mohou vyžadovat podání epinefrinu a další neodkladná opatření.

Závažné nežádoucí kožní reakce (SCAR)

Přípravek Piperacillin/Tazobactam Noridem může způsobit závažné nežádoucí kožní reakce, jako je Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky a akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (viz bod 4.8). Pokud se u pacientů objeví kožní vyrážka, mají být pečlivě sledováni a v případě progresu lézí má být podávání piperacilinu/tazobaktamu ukončeno.

Hemofagocytující lymfohistiocytóza (HLH)

U pacientů léčených piperacilinem/tazobaktamem byly hlášeny případy HLH, často po léčbě delší než 10 dní. HLH je život ohrožující syndrom patologické imunitní aktivace charakterizovaný klinickými známkami a příznaky rozsáhlého systémového zánětu (jako jsou horečka, hepatosplenomegalie, hypertriacylglycerolemie, hypofibrinogenemie, vysoká hladina feritinu v séru, cytopenie a hemofagocytóza). Pacienti, u nichž se objeví časně projevy patologické imunitní aktivace, je třeba okamžitě vyšetřit. Pokud je diagnostikována HLH, je třeba léčbu piperacilinem/tazobaktamem přerušit.

Pseudomembranózní kolitida

Pseudomembranózní kolitida vyvolaná antibiotiky se může projevovat závažným, přetrvávajícím průjmem, který může být život ohrožující. První příznaky pseudomembranózní kolitidy se mohou objevit během antibakteriální léčby nebo po jejím ukončení. V těchto případech je nutno podávání přípravku Piperacillin/Tazobactam Noridem ukončit.

Superinfekce

Léčba přípravkem Piperacillin/Tazobactam Noridem může vést ke vzniku rezistentních organismů, které mohou způsobovat superinfekce.

Koagulační komplikace

U některých pacientů léčených beta-laktamovými antibiotiky se objevily krvácivé projevy. Tyto reakce byly někdy spojeny s abnormalitami v koagulačních testech, jako je doba srážlivosti, agregace trombocytů a protrombinový čas, a častěji se vyskytují u pacientů se selháním ledvin. Pokud se krvácivé projevy objeví, je třeba léčbu antibiotiky přerušit a zahájit vhodnou terapii.

Leukopenie/neutropenie

Může se vyskytnout leukopenie a neutropenie, zejména při dlouhodobé léčbě; proto má být prováděno pravidelné hodnocení funkce krvetvorby.

Neurologické komplikace

Stejně jako při léčbě jinými peniciliny se při podávání vysokých dávek mohou vyskytnout neurologické komplikace v podobě křečí (záchvatů), zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.8).

Hypokalemie

Hypokalemie se může vyskytnout u pacientů s nízkými rezervami draslíku nebo u pacientů, kteří současně užívají léčivé přípravky, které mohou snižovat hladinu draslíku; u těchto pacientů lze doporučit pravidelné stanovení hladin 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 využívající údaje z velké multicentrické, randomizované kontrolované studie, kdy byla sledována rychlost glomerulární filtrace (GFR) po podání často používaných antibiotik u kriticky nemocných pacientů, bylo použití piperacilinu/tazobaktamu spojeno s nižším stupněm zlepšení reverzibilní GFR ve srovnání s jinými antibiotiky. Tato sekundární analýza vedla k závěru, že kombinace piperacilin/tazobaktam byla 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).

Obsah sodíku

Přípravek Piperacillin/Tazobactam Noridem 2 g/0,25 g obsahuje 108,1 mg sodíku v jedné dávce, což odpovídá 5,4 % WHO doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Přípravek Piperacillin/Tazobactam Noridem 4 g/0,5 g obsahuje 216,2 mg sodíku v jedné dávce, což odpovídá 10,81 % WHO doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí dávky 2 g.

Maximální denní dávka tohoto přípravku obsahuje 864,8 mg sodíku, což odpovídá 43,24 % WHO doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g.

Přípravek Piperacillin/Tazobactam Noridem 2 g/0,25 g a přípravek Piperacillin/Tazobactam Noridem 4 g/0,5 g jsou považovány za přípravky s "vysokým" obsahem sodíku. To je nutno vzít v úvahu zejména u osob s dietou s nízkým obsahem soli.

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 podobným mechanismům účinku se očekává, že

neuromuskulární blokáda způsobovaná všemi nedepolarizujícími myorelaxancii se může v přítomnosti piperacilinu prodloužit.

Antikoagulancia

Při souběžném podávání heparinu, perorálních antikoagulancií a dalších 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 koncentrace 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 poklesu renální clearance jak u piperacilinu, tak u tazobaktamu; maximální plazmatické koncentrace obou látek však nejsou ovlivněny.

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. Farmakokinetika piperacilinu, tazobaktamu a metabolitu M1 se podáváním tobramycinu rovněž významně nezměnila.

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin byla prokázána inaktivace tobramycinu a gentamicinu piperacilinem.

Informace týkající se podávání piperacilinu/tazobaktamu s aminoglykosidy naleznete v bodech 6.2 a 6.6.

Vankomycin

Studie ukázaly zvýšený výskyt akutního poškození ledvin u pacientů, kterým byl současně 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 při léčbě přípravkem Piperacillin/Tazobactam Noridem nutné enzymatické měření 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 Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA mohou vést k falešně pozitivním výsledkům u pacientů, kteří dostávají přípravek Piperacillin/Tazobactam Noridem. U testů *Platelia Aspergillus* EIA (BioRad Laboratories) byly hlášeny zkřížené reakce s neaspergilovými polysacharidy a polyfuranózy.

Pozitivní výsledky výše uvedených testů u pacientů, kteří dostávají přípravek Piperacillin/Tazobactam Noridem, mají být potvrzeny dalšími diagnostickými metodami.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání piperacilinu/tazobaktamu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech prokázaly vývojovou toxicitu, ale neprokázaly teratogenitu při dávkách toxických pro matku (viz bod 5.3).

Piperacilin a tazobaktam procházejí přes placentu. Přípravek Piperacillin/Tazobactam Noridem se má v těhotenství používat pouze v případě, že je to jasně indikováno, tj. pouze pokud očekávaný přínos převáží možná rizika pro těhotnou ženu a plod.

Kojení

Piperacilin se v nízkých koncentracích vylučuje do mateřského mléka; koncentrace tazobaktamu v mateřském mléce nebyly studovány. Kojící ženy mají být léčeny piperacilinem/tazobaktamem pouze v případě, že očekávaný přínos převáží možná rizika pro ženu a dítě.

Fertilita

Studie fertility u potkanů neprokázaly žádný 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).

Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky patří pseudomembranózní kolitida a toxická epidermální nekrolýza, které se 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 skupiny 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*.

Třídy orgánových systémů	Velmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
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, tromboflebiti- da, návaly horka		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				epistaxe	eozinofilní pneumonie
Gastrointesti- nální poruchy	průjem	abdominální bolest, zvracení, zácpa, nauzea, dyspepsie.		stomatitida	
Poruchy jater a žlučových cest					hepatitida*, žloutenka

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)
Poruchy kůže a podkožní tkáně		vyrážka, pruritus	erythema multiforme*, kopřivka, makulopapu- lózní 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, tubulointerstici- ální nefritida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		pyrexie, reakce v místě vpichu	zimnice		

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)
Vyšetření		zvýšená hladina alaninamino-transferázy, zvýšená hladina aspartátamino-transferázy, snížené hladiny celkové bílkoviny v krvi, snížená hladina albuminu v krvi, pozitivní přímý Coombsův test, zvýšená hladina kreatininu v krvi, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, zvýšená hladina močoviny v krvi, prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času	snížená hladina glukózy v krvi, zvýšená hladina bilirubinu v krvi, prodloužený protrombinového času		prodloužená doba krvácení, zvýšená hladina gammaglutamyltransferázy

*Nežádoucí účinek zaznamenaný po uvedení na trh.

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

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, které se vyskytly, včetně nauzey, zvracení a průjmu, byla hlášena i při podání běžné doporučené dávky. Při intravenózním podání vyšších než doporučených dávek (zejména v případě selhání ledvin) může u pacientů dojít k neuromuskulární dráždivosti nebo křečím.

Léčba

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

Léčba má být podpurná a symptomatická podle klinických projevů pacienta.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

ATC kód: J01CR05

Mechanismus účinku

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

Tazobaktam, beta-laktam strukturálně podobný penicilinům, je inhibitorem mnoha beta-laktamáz, které často způsobují rezistenci na peniciliny a cefalosporiny, ale neinhibuje enzymy AmpC ani 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 (PBP), což má za následek snížení afinity piperacilinu k molekulárnímu cíli v bakterii.

Kromě toho mohou změny permeability bakteriální membrány a exprese mnohalékových efluxních pump způsobit nebo přispět k rezistenci bakterií k piperacilinu/tazobaktamu, 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) piperacillinu/tazobactamu: 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 geografické polohy a v závislosti na čase a lokální informace o rezistenci jsou žádoucí, zejména při léčbě závažných infekcí. V případě potřeby je nutno požádat o radu odborníka, pokud je lokální prevalence rezistence taková, že je přínos přípravku alespoň u některých typů infekcí sporný.

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 na meticilin)	
<i>Staphylococcus</i> spp., koaguláza negativní (pouze izoláty citlivé na meticilin)	
<i>Streptococcus pyogenes</i> (streptokoky skupiny A) ^(†)	
<i>Streptococcus agalactiae</i> (streptokoky skupiny B) [†]	
<u>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</u>	
<i>Citrobacter koseri</i>	
<i>Haemophilus influenza</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> [†]	
Viridující streptokoky [†]	
<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.	

Skupiny příslušných kmenů podle citlivosti na piperacilin/tazobaktam
BĚŽNĚ CITLIVÉ DRUHY
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> spp.
PŘIROZENĚ REZISTENTNÍ ORGANISMY
<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>Další mikroorganismy</u>
<i>Chlamydofilní pneumonie</i>
<i>Mycoplasma pneumonie</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 piperacilin. Rezistence na penicilin nebyla u <i>S. pyogenes</i> zaznamenána.
(††) 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 noninferiority s paralelními skupinami nevedla definitivní (tj. na základě citlivosti potvrzené *in vitro*) léčba piperacilinem/tazobaktamem ve srovnání s meropenemem k nižší noninferiorní 30denní mortalitě u dospělých pacientů s infekcemi krevního řečiště způsobené bakteriemi *E. coli* nebo *K. pneumoniae* necitlivými na ceftriaxon.

Primárního výsledku mortality po 30 dnech dosáhlo celkem 23 ze 187 pacientů (12,3 %)

randomizovaných k léčbě piperacilinem/tazobaktamem ve srovnání se 7 ze 191 (3,7 %)

randomizovaných k léčbě meropenemem (rozdíl rizik 8,6 % [jednostranný 97,5% CI - w až 14,5 %]; P = 0,90 pro noninferioritu). Rozdíl nesplňoval 5% hranici noninferiority.

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

Klinické a mikrobiologické vyléčení (sekundární výsledky) do 4. dne nastalo u 121 ze 177 pacientů (68,4 %) ve skupině s 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 dvoustranné, přičemž p-hodnota <0,05 byla považována za významnou.

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 podání 4 g/0,5 g během 30 minut intravenózní infúzí jsou 298 µg/ml a 34 µg/ml.

Distribuce

Jak piperacilin, tak tazobaktam jsou přibližně z 30 % vázány na plazmatické bílkoviny. Vazba piperacilinu nebo tazobaktamu na bílkoviny není ovlivněna přítomností druhé složky. Vazba metabolitu tazobaktamu na bílkoviny je nepatrná.

Piperacilin/tazobaktam je široce distribuován do tkání a tělesných tekutin včetně střevní sliznice, žlučníku, plic, žluči a kostí. Průměrné koncentrace v tkáních představují obecně 50 až 100 % koncentrace v plazmě. Distribuce do mozkomíšního moku je u pacientů s nezanícenými mozkovými 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 jsou eliminovány ledvinami glomerulární filtrací a tubulární sekrecí.

Piperacilin se rychle vylučuje v nezměněném stavu, přičemž 68 % podané dávky se objevuje v moči. Tazobaktam a jeho metabolit se eliminují především renální exkrecí, přičemž 80 % podané dávky se objevuje v nezměněném stavu a zbytek jako jediný metabolit. Piperacilin, tazobaktam a desethyl piperacilin se také vylučují do žluče.

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

Farmakokinetika piperacilinu se vlivem tazobaktamu významně nemění. 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 se odstraní jako metabolit tazobaktamu. Peritoneální dialýzou se odstraní přibližně 6 %, resp. 21 % dávky piperacilinu a tazobaktamu, přičemž až 18 % dávky tazobaktamu se odstraní jako metabolit tazobaktamu.

Pediatrická populace

V populační farmakokinetické analýze byla odhadnutá clearance u pacientů ve věku 9 měsíců až 12 let 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 nezávisí na věku.

Starší pacienti

Průměrný poločas vylučování piperacilinu a tazobaktamu byl u starších osob o 32 %, resp. 55 % delší než u mladších osob. Tento rozdíl může být způsoben změnami clearance kreatininu souvisejícími s věkem.

Rasa

Nebyl pozorován žádný rozdíl ve farmakokinetice piperacilinu nebo tazobaktamu mezi zdravými dobrovolníky asijského (n=9) a bělošského (n=9) původu, kteří dostali jednorázové dávky 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.

Po intraperitoneálním podání tazobaktamu nebo kombinace piperacilin/tazobaktam u potkanů došlo k narušení peri/postnatálního vývoje (snížení hmotnosti mláďat, zvýšení počtu mrtvě narozených mláďat, zvýšení mortality mláďat) současně 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 Noridem podává současně s jiným antibiotikem (např. aminoglykosidy), musí se tyto léčivé přípravky podávat odděleně. Mísení beta-laktamových antibiotik s aminoglykosidy *in vitro* může vést k podstatné inaktivaci aminoglykosidu.

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

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

Vzhledem k chemické nestabilitě se přípravek Piperacillin/Tazobactam Noridem nesmí používat v roztocích obsahujících pouze hydrogenuhličitan sodný.

Přípravek Piperacillin/Tazobactam Noridem se nesmí přidávat do krevních derivátů nebo hydrolyzátů albuminu.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po rekonstituci

Chemická a fyzikální stabilita po otevření byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

Po naředění

Chemická a fyzikální stabilita po otevření byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

Výše uvedené doby uchovávání rekonstituovaného roztoku a dále naředěného roztoku se nepovažují za aditivní (tj. roztoky nelze uchovávat 24 hodin + 24 hodin).

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě, pokud způsob otevření/rekonstituce a naředění nevylučuje riziko mikrobiální kontaminace. Pokud není použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání v zodpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Podmínky uchovávání po rekonstituci/naředění léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

30ml injekční lahvička ze skla třídy III s brombutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým/plastovým odtrhovacím uzávěrem.

Velikosti balení 1, 5, 10 nebo 20 injekčních lahviček. Na trh nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Rekonstituce a naředění se provádí za aseptických podmínek. Před podáním se má roztok vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje částice a nezměnil barvu. Roztok se má použít pouze tehdy, je-li čirý a bez částic.

Intravenózní podání

Rekonstituujte jednu injekční lahvičku objemem rozpouštědla uvedeným v tabulce níže, přičemž k rekonstituci použijte jedno z kompatibilních rozpouštědel. Kružte lahvičkou do rozpuštění. Při neustálém 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/0,25 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 k rekonstituci:

- 0,9% (9 mg/ml) injekční roztok chloridu sodného;
- sterilní voda pro injekci;

- 5% roztok glukózy.

Rekonstituované roztoky je třeba z injekční lahvičky odebrat injekční stříkačkou. Pokud je roztok rekonstituován podle pokynů, obsah injekční lahvičky odebraný injekční stříkačkou poskytne deklarované množství piperacilinu a tazobaktamu.

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

- sterilní voda pro injekci⁽¹⁾;
- 0,9% (9 mg/ml) injekční roztok chloridu sodného;
- 5% roztok glukózy;
- 6% roztok dextransu v 0,9% (9 mg/ml) roztoku chloridu sodného.

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

Současné podávání s aminoglykosidy

Vzhledem k inaktivaci aminoglykosidu beta-laktamovými antibiotiky *in vitro* se doporučuje podávat přípravek Piperacillin/Tazobactam Noridem a aminoglykosid odděleně. Pokud je indikována souběžná léčba aminoglykosidy, přípravek Piperacillin/Tazobactam Noridem a aminoglykosid se mají rekonstituovat a ředit odděleně.

Vytlačený objem

Přípravek Piperacillin/Tazobactam Noridem 2 g/0,25 g vytlačí 1,56 ml.

Přípravek Piperacillin/Tazobactam Noridem 4 g/0,5 g vytlačí 3,12 ml.

Informace o inkompatibilitách viz bod 6.2.

Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpadní materiál má být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Pouze pro jednorázové použití. Nepoužitý roztok zlikvidujte.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Noridem Enterprises Limited
Makariou & Evagorou 1,
Mitsi Building 3, Office 115,
1065 Nicosia, Kypr

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Piperacillin/Tazobactam Noridem 2 g/0,25 g: 15/650/24-C

Piperacillin/Tazobactam Noridem 4 g/0,5 g: 15/651/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. 7. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 5. 2026