

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Piperacillin/Tazobactam Kalceks 2 g/0,25 g

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

Obsah sodíku v injekční lahvičce: 108 mg sodíku.

Piperacillin/Tazobactam Kalceks 4 g/0,5 g

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

Obsah sodíku v injekční lahvičce: 216 mg sodíku.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok (prášek pro infuzi).

Bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Piperacillin/Tazobactam Kalceks je určený 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 Kalceks 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 u dospělých pacientů nedoporučuje, viz bod 5.1.

Děti ve věku od 2 do 12 let

- Komplikované nitrobřišní infekce

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

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávka a frekvence podávání přípravku Piperacilin/Tazobactam Kalceks 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 nosokomiální pneumonie a bakteriálních infekcí u pacientů s neutropenií je doporučená dávka 4 g piperacilinu/0,5 g tazobaktamu podávaná každých 6 hodin. Tento režim může být použit při léčbě pacientů s jinými obzvláště závažnými infekcemi.

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

Frekvence léčby	Piperacilin/tazobaktam 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)
	Komplikovaná intraabdominální infekce
	Infekce kůže a měkkých tkání (včetně infekcí diabetické nohy)

Pacienti s poruchou funkce ledvin

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

Clearance kreatininu (ml/min)	Piperacilin/tazobaktam (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 piperacilinu/0,25 mg tazobaktamu po každé dialýze, jelikož hemodialýza odstraňuje 30-50 % piperacilinu za 4 hodiny.

Pacienti s poruchou funkce jater

Není potřeba upravovat dávkování (viz bod 5.2).

Starší pacienti

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

Pediatrická populace (2-12 let věku)

Infekce

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

Dávka podle tělesné hmotnosti a frekvence léčby	Indikace/stav
80 mg piperacilinu/10 mg tazobaktamu na 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 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.

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)	Piperacilin/tazobaktam (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 nebyly u dětí ve věku 0-2 roky stanoveny. Nejsou k dispozici žádné údaje z kontrolovaných klinických studií.

Délka léčby

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

Způsob podání

Piperacilin/Tazobactam Kalceks 2 g/0,25 g se podává intravenózní infuzí (v průběhu 30 minut).
Piperacilin/Tazobactam Kalceks 4 g/0,5 g se podává intravenózní infuzí (v průběhu 30 minut).

Rekonstituovaný roztok je bezbarvý až nažloutlý.

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

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na jakékoli 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 piperacilinem/tazobaktamem 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 přerušování podávání antibiotika a mohou vyžadovat podání epinefrinu a další neodkladná opatření.

Kombinace 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, a pokud léze progredují, má být kombinace piperacilin/tazobaktam vysazena.

Hemofagocytární lymfohistiocytóza

U pacientů léčených piperacilinem/tazobaktamem byly hlášeny případy hemofagocytární lymfohistiocytózy, často po léčbě delší než 10 dnů. Hemofagocytární lymfohistiocytóza je život ohrožující syndrom patologické imunitní 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 lymfohistiocytóza, je třeba léčbu piperacilinem/tazobaktamem ukončit.

Pseudomembranózní kolitida vyvolaná antibiotiky se může projevit závažným, přetrvávajícím průjmem, který může být život ohrožující. První příznaky pseudomembranózní kolitidy se mohou objevit v průběhu antibakteriální léčby nebo po jejím ukončení. V takových případech je třeba podávání piperacilinu/tazobaktamu ukončit.

Léčba piperacilinem/tazobaktamem může mít za následek vznik rezistentních mikroorganismů, které mohou způsobovat superinfekce.

U některých pacientů léčených beta-laktamovými antibiotiky se objevily krvácivé projevy. Tyto reakce byly někdy spojeny s abnormalitami v koagulačních testech, například 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, 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 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 Kalceks 2 g/0,25 g

Tento léčivý přípravek obsahuje 108 mg sodíku v injekční lahvičce, což odpovídá 5,4 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Piperacillin/Tazobactam Kalceks 4 g/0,5 g

Tento léčivý přípravek obsahuje 216 mg sodíku v injekční lahvičce, což odpovídá 10,8 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nedepolarizující myorelaxancia

Piperacilin používaný souběžně s vekuroniem byl označen za příčinu prodloužení neuromuskulární blokády způsobené vekuroniem. Vzhledem k podobnému mechanismu působení se očekává, že neuromuskulární blokáda způsobovaná všemi nedepolarizujícími myorelaxancii, se může v přítomnosti piperacilinu prodloužit.

Antikoagulancia

Při souběžném podávání heparinu, perorálních antikoagulancií a jiných léčiv, které mohou ovlivnit systém srážlivosti krve včetně funkce trombocytů, je třeba častěji provádět vhodné koagulační testy a pravidelně sledovat jejich parametry.

Methotrexát

Piperacilin může snižovat vylučování methotrexátu; proto je třeba u pacientů sledovat hladiny methotrexátu v séru, aby se předešlo toxicitě této látky.

Probenecid

Podobně jako u ostatních penicilinů způsobuje souběžné podávání probenecidu a piperacilinu/tazobaktamu prodloužení poločasu vylučování a pokles renální clearance 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 lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin. Rovněž farmakokinetika piperacilinu, tazobaktamu a metabolitu M1 nebyla podáním tobramycinu významně změněna.

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.

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 piperacilinem/tazobaktamem 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 piperacilin/tazobaktam mohou testy *Platelia Aspergillus* EIA (Bio-Rad Laboratories) vést k falešně pozitivním výsledkům. U testů *Platelia Aspergillus* EIA (Bio-Rad Laboratories) byly hlášeny zkřížené reakce s neaspergilovými polysacharidy a polyfuranózy.

Pozitivní výsledky testů uvedených výše je třeba u pacientů dostávajících piperacilin/tazobaktam potvrdit dalšími diagnostickými metodami.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání piperacilinu/tazobaktamu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie u zvířat prokázaly vývojovou toxicitu, ale nikoliv teratogenitu v dávkách toxických pro matku (viz bod 5.3).

Piperacilin a tazobaktam procházejí přes placentu. Piperacilin/tazobaktam mají být během těhotenství používány pouze v případě, 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, 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 odhadnout.

V následující tabulce jsou nežádoucí účinky uvedeny podle tříd orgánových systémů a preferovaných termínů 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*		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			delírium*
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 tkáň		vyrážka, pruritus	erythema multiforme*, kopřivka, makulopapulózní vyrážka*	toxická epidermální nekrolýza*	Stevensův-Johnso- nův syndrom*, exfoliativní dermatitida, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)*, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)*, bulózní dermatitida, purpura
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň			artralgie, myalgie		
Poruchy ledvin a močových cest					selhání ledvin, tubulointersticiální nefritida*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		pyrexie, reakce v místě vpichu	zimnice		
Vyšetření		zvýšení hladiny alanin- aminotransferázy, zvýšení hladiny aspartát- aminotransferázy, snížení hodnoty	snížení hladiny glukózy v krvi, zvýšení hladiny bilirubinu v krvi, prodloužený protrombinový čas		prodloužení doby krvácení, zvýšení hladiny gamma-glutamyl- transferázy

		celkové bílkoviny v krvi, snížení hladiny albuminu v krvi, pozitivní přímý Coombsův test, zvýšení hladiny kreatininu v séru, zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení hladiny močoviny v séru, prodloužený aktivovaný parciální tromboplastinový čas			
--	--	---	--	--	--

* 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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Po uvedení piperacilinu/tazobaktamu 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-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 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-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 pro rozlišování citlivosti a rezistence

EUCAST klinické hraniční hodnoty pro rozlišování citlivosti a rezistence MIC pro piperacilin/tazobaktam (tabulka EUCAST klinických hraničních hodnot verze 12.0, platná od 1. 1. 2022). Pro účely testování citlivosti je stanovená koncentrace tazobaktamu 4 mg/l.

Patogen	Druhově specifické hraniční hodnoty piperacilinu ($S \leq R >$) (v mg/ml)
<i>Enterobacterales</i> (dříve <i>Enterobacteriaceae</i>)	8/8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$<0,001/16^a$
<i>Staphylococcus</i> spp.	^b
<i>Enterococcus</i> spp.	^c
<i>Streptococcus</i> skupiny A, B, C a G	^d
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	^e
Skupina viridujících streptokoků	^f
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25/0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	^g
<i>Bacteroides</i> spp.(kromě <i>B.thetaiotaomicron</i>)	8/8
<i>Prevotella</i> spp.	0,5/0,5
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	0,5/0,5
<i>Clostridium perfringens</i>	0,5/0,5
<i>Cutibacterium acnes</i>	0,25/0,25
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	4/4
<i>Vibrio</i> spp.	1/1
Druhově nespecifické hraniční hodnoty (PK-PD)	8/16
^a Pro několik látek zavedl EUCAST hraniční hodnoty, které kategorizují organismy divokého typu (organismy bez fenotypicky detekovatelných mechanismů získané rezistence na látku) jako „Citlivý, zvýšená expozice“ (I) místo „Citlivý, standardní dávkovací režim“ (S). Citlivé hraniční hodnoty pro tyto kombinace organismus-látka jsou uvedeny jako arbitrární hraniční hodnoty „mimo rozsah stupnice“ $S \leq 0,001$ mg/l.	
^b Většina stafylokoků produkuje penicilinázu a některé jsou rezistentní na meticilin. Oba tyto mechanismy je činí rezistentními k benzylpenicilinu, fenoxymethylpenicilinu, ampicilinu, amoxicilinu, piperacilinu a tikarcilinu. Stafylokoky, které jsou citlivé na benzylpenicilin a cefoxitin, lze označit za citlivé na	

	všechny peniciliny. Stafylokoky, které jsou rezistentní na benzylpenicilin, ale jsou citlivé na cefoxitin, jsou citlivé na kombinace inhibitorů beta-laktamázy, na isoxazolylpeniciliny (oxacilin, kloxacilin, dikloxacin a flukloxacilin) a nafcilin. U perorálně podávaných látek je třeba věnovat pozornost dosažení dostatečné expozice v místě infekce. Stafylokoky, které v testech vychází jako rezistentní na cefoxitin, jsou rezistentní na všechny peniciliny. <i>S. saprophyticus</i> citlivý na ampicilin je <i>mecA</i> -negativní a citlivý na ampicilin, amoxicilin a piperacilin (bez nebo s inhibitorem beta-laktamázy).
c	Citlivost na ampicilin, amoxicilin a piperacilin (s inhibitorem beta-laktamázy nebo bez něho) lze odvodit podle ampicilinu. Rezistence na ampicilin je u <i>E. faecalis</i> méně častá (potvrzeno pomocí MIC), u <i>E. faecium</i> je však běžná.
d	Citlivost <i>Streptococcus</i> skupiny A, B, C a G na peniciliny se odvozuje od citlivosti na benzylpenicilin, s výjimkou fenoxymethylpenicilinu a isoxazolylpenicilinů pro <i>Streptococcus</i> skupiny B. <i>Streptococcus</i> skupiny A, B, C a G neprodukuje beta-laktamázu. Přidání inhibitoru beta-laktamázy nepřináší žádný dodatečný klinický přínos.
e	K vyloučení mechanismů rezistence na beta-laktam se používá screeningový 1 µg diskový test na oxacilin nebo MIC test na benzylpenicilin. Pokud je screening negativní (zóna inhibice oxacilinu ≥ 20 mm nebo benzylpenicilin MIC $\leq 0,06$ mg/l), lze všechny beta-laktamy, pro které jsou k dispozici klinické hraniční hodnoty, včetně těch „S poznámkou“, považovat za citlivé bez dalšího testování, s výjimkou cefakloru, který, pokud je uveden, má být označen jako „Citlivý, zvýšená expozice“ (I). <i>Streptococcus pneumoniae</i> neprodukuje beta-laktamázu. Přidání inhibitoru beta-laktamázy nepřináší žádný dodatečný klinický přínos. Citlivost se odvozuje od ampicilinu (MIC nebo průměr zóny).
f	U izolátů citlivých na benzylpenicilin lze citlivost odvodit od benzylpenicilinu nebo ampicilinu. U izolátů rezistentních na benzylpenicilin je citlivost odvozena od ampicilinu.
g	Citlivost lze odvodit od kombinace amoxicilin-kyselina klavunolová.

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	
BĚŽNÉ CITLIVÉ DRUHY	
<u>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</u>	
<i>Enterococcus faecalis</i> (pouze izoláty citlivé na ampicilin nebo penicilin)	
<i>Listeria monocytogenes</i>	
<i>Staphylococcus aureus</i> (pouze izoláty citlivé na meticilin)	
<i>Staphylococcus</i> spp., koaguláza negativní (pouze izoláty citlivé na meticilin)	
<i>Streptococcus agalactiae</i> (streptokoky skupiny B) [†]	
<i>Streptococcus pyogenes</i> (streptokoky skupiny A) [†]	
<u>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</u>	
<i>Citrobacter koseri</i>	
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	
<i>Proteus mirabilis</i>	
<u>Anaerobní grampozitivní mikroorganismy</u>	
<i>Clostridium</i> spp.	
<i>Eubacterium</i> spp.	
Anaerobní grampozitivní koky ^{††}	
<u>Anaerobní gramnegativní mikroorganismy</u>	
Skupina <i>Bacteroides fragilis</i>	
<i>Fusobacterium</i> spp.	
<i>Porphyromonas</i> spp.	
<i>Prevotella</i> spp.	
DRUHY, U NICHŽ MŮŽE ZÍSKANÁ REZISTENCE PŘEDSTAVOVAT PROBLÉM	
<u>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</u>	
<i>Enterococcus faecium</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> [†]	
Skupina viridujících streptokoků [†]	
<u>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</u>	

<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> spp. <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> spp.
TRVALE 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>Jiné mikroorganismy</u> <i>Chlamydophila 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>Finegoldia</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 léčené meropenemem (rozdíl rizik, 6,8 % [jednostranný 97,5% CI, -∞ až 12,8 %]; P = 0,76 pro non-inferioritu).

Ke klinickému a mikrobiologickému vyléčení (sekundární výsledky) do 4. dne došlo u 121 ze 177 pacientů (68,4 %) ve skupině léčené piperacilinem/tazobaktamem ve srovnání se 138 ze 185 (74,6 %) pacientů randomizovaných k léčbě meropenemem (rozdíl rizik, 6,2 % [95% CI -15,5 až 3,1 %]; P = 0,19). U sekundárních výsledků byly statistické testy oboustranné, přičemž za významnou byla považována hodnota P < 0,05.

V této studii byla zjištěna nerovnováha v mortalitě mezi studovanými skupinami. Předpokládalo se, že úmrtí ve skupině léčené piperacilinem/tazobaktamem souvisí spíše se základními onemocněními než s konkomitantní infekcí.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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 distribuuje 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 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 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. 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 mlád'at, zvýšená úmrtnost mlád'at) 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 piperacilin/tazobaktam 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.

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

Ringerův roztok s laktátem (Hartmannův roztok) není s piperacilinem/tazobaktamem kompatibilní.

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

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců

Doba použitelnosti po rekonstituci v injekční lahvičce

Chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci před použitím byla prokázána po dobu 12 hodin při teplotě 25 °C a 48 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C při rekonstituci jedním z kompatibilních rozpouštědel (viz bod 6.6).

Doba použitelnosti po naředění rekonstituovaného roztoku

Chemická a fyzikální stabilita naředěného rekonstituovaného roztoku před použitím byla prokázána po dobu 12 hodin při teplotě 25 °C a 48 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C po naředění s Ringerovým acetátovým roztokem, 0,9% roztokem chloridu sodného (9 mg/ml), 5% roztokem glukózy (50 mg/ml), 5% roztokem glukózy (50 mg/ml) v 0,9% roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) v objemech doporučených pro další ředění (viz bod 6.6).

Z mikrobiologického hlediska má být 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.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Piperacillin/Tazobactam Kalceks 2 g/0,25 g

Bezbarvá skleněná injekční lahvička uzavřená zátkou z brombutylové pryže a hliníkovým uzávěrem s modrým plastovým odtrhovacím víčkem.

Piperacillin/Tazobactam Kalceks 4 g/0,5 g

Bezbarvá skleněná injekční lahvička uzavřená zátkou z brombutylové pryže a hliníkovým uzávěrem s oranžovým plastovým odtrhovacím víčkem.

Injekční lahvičky jsou umístěny v krabici.

Velikost balení: 1 nebo 10 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze k jednorázovému použití.

Rekonstituci a ředění je potřeba provádět za aseptických podmínek. Veškerý nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

Intravenózní podání

Rekonstituuje obsah jedné injekční lahvičky v objemu rozpouštědla podle níže uvedené tabulky, použijte jedno z kompatibilních rozpouštědel pro rekonstituci. Protřepávejte, dokud se prášek nerozpustí. Při nepřetržitém protřepávání dojde k rozpuštění obvykle během 2 minut (podrobnosti ohledně zacházení viz níže). Rekonstituovaný roztok je bezbarvý nebo nažloutlý.

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 pro rekonstituci:

- 0,9% roztok chloridu sodného (9 mg/ml)
- 5% roztok glukózy (50 mg/ml)
- 5% roztok glukózy (50 mg/ml) v 0,9% roztoku chloridu sodného (9 mg/ml)
- 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% roztok chloridu sodného (9 mg/ml)
- 5% roztok glukózy (50 mg/ml)
- 5% roztok glukózy (50 mg/ml) v 0,9% roztoku chloridu sodného (9 mg/ml)
- Ringerův acetátový roztok

Roztok musí být před podáním vizuálně zkontrolován. Je možné použít pouze čirý roztok bez částic.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lotyšsko

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Piperacillin/Tazobactam Kalceks 2 g/0,25 g: 15/476/21-C

Piperacillin/Tazobactam Kalceks 4 g/0,5 g: 15/477/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 3. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

30. 3. 2023