sp.zn. sukls266083/2023

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Piperacillin/Tazobactam Olikla 4 g/0,5 g
Jedna injekční lahvička obsahuje 4 g piperacilinu (ve formě sodné soli piperacilinu) a 0,5 g tazobaktamu 0,5 g (ve formě sodné soli tazobaktamu).
Jedna injekční lahvička prášku pro infuzní roztok obsahuje 9,6 mmol (220 mg) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok.
Bílý až téměř bílý jemný až zrnitý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Piperacillin/Tazobactam Olikla je určen 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.

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

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

Děti ve věku od 2 do 12 let:
- komplikované intraabdominální infekce.

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

Je třeba dbát oficiálních doporučení týkajících se náležitého používání antibakteriálních agens.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování
Dávka a frekvence podávání přípravku Piperacillin/Tazobactam Olikla závisejí na závažnosti a lokalizaci infekce a očekávaných patogenech.

Dospělí a dospívající pacienti

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

U nozokomiální pneumonie a bakteriální infekce u pacientů s neutropenií je doporučená dávka 4 g piperacilinu/0,5 g tazobaktamu podávaná každých 6 hodin. Tento režim se může použít i při léčbě pacientů s jinými indikovanými infekcemi, pokud jsou obzvláště závažné.

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

Frekvence léčby	**Piperacilin/tazobaktam 4 g/0,5 g**
Po 6 hodinách	Závažná pneumonie
	Dospělí pacienti s febrilní neutropenií s podezřením na bakteriální infekci
Po 8 hodinách	Komplikované infekce močových cest (včetně pyelonefritidy)
	Komplikované intraabdominální infekce
	Infekce kůže a měkkých tkání (včetně infekcí diabetické nohy)

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

Clearance kreatininu (ml/min)	**Piperacilin/tazobaktam 4 g/0,5 g (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

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

Porucha funkce jater
Není potřeba úprava 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 úprava dávkování.

Pediatrická populace (2–12 let)

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

Dávka podle tělesné hmotnosti a frekvence léčby	**Indikace/stav**

80 mg piperacilinu/10 mg tazobaktamu na 1 kg tělesné hmotnosti každých 6 hodin	Děti s febrilní neutropenií s podezřením na bakteriální infekci *
100 mg piperacilinu/12,5 mg tazobaktamu na 1 kg tělesné hmotnosti každých 8 hodin	Komplikované intraabdominální infekce *

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

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

Clearance kreatininu (ml/min)	Piperacilin/tazobaktam 4 g/0,5 g (doporučené dávkování)
> 50	Není nutná úprava dávky
≤ 50	70 mg piperacilinu/8,75 mg tazobaktamu/kg každých 8 hodin

U dětí léčených hemodialýzou 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 piperacilin/tazobaktam nebyla u dětí ve věku 0–2 roky stanovena. Žádné údaje z kontrolovaných klinických studií nejsou k dispozici.

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

Způsob podání
Piperacillin/Tazobactam Olikla se podává intravenózní infuzí (v průběhu 30 minut).
Návod k rekonstituci a naředění léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky, jakékoli jiné penicilinové antibiotikum nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.
Akutní závažná alergická reakce na jakékoli 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 vzata v úvahu vhodnost použití širokospektrého semisyntetického penicilinu v závislosti na faktorech, jako jsou závažnost infekce a prevalence rezistence na jiná vhodná antibakteriální agens.

Před zahájením léčby přípravkem Piperacillin/Tazobactam Olikla mají být pečlivě zjištěny předchozí hypersenzitivní reakce na peniciliny, jiné beta-laktamy (např. cefalosporin, monobaktam nebo karbapenem) a další alergeny. U pacientů léčených peniciliny, včetně piperacilinu/tazobaktamu, byly hlášeny závažné a někdy fatální hypersenzitivní (anafylaktické/anafylaktoidní [včetně šoku]) reakce. Tyto reakce se pravděpodobněji objevují u osob s polyvalentní alergií v anamnéze. Závažné hypersenzitivní reakce vyžadují přerušení podávání antibiotika a mohou vyžadovat podání epinefrinu a další neodkladná opatření.

U pacientů léčených kombinací piperacilin/tazobaktam byly hlášeny závažné kožní reakce, např. Stevensův-Johnsonův syndrom, Lyellův syndrom (toxická epidermální nekrolýza), léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) a akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) (viz bod 4.8). Pokud se u pacientů objeví kožní vyrážka, mají být pečlivě monitorováni, a v případě progrese lézí má být léčba přípravkem Piperacillin/Tazobactam Olikla přerušena.

Hemofagocytární lymfohistiocytóza
U pacientů léčených piperacilinem/tazobaktamem byly hlášeny případy hemofagocytární lymfohistiocytózy, často po léčbě delší než 10 dnů. Hemofagocytární lymfohistiocytóza je život ohrožující syndrom patologické imunitní aktivace, který je charakterizován klinickými známkami a příznaky rozsáhlého systémového zánětu (jako jsou horečka, hepatosplenomegalie, hypertriacylglycerolemie, hypofibrinogenemie, vysoká hladina feritinu v séru, cytopenie a hemofagocytóza). Pacienty, u nichž se objeví časné projevy patologické imunitní aktivace, je třeba okamžitě vyšetřit. Pokud je diagnostikována hemofagocytární lymfohistiocytóza, je třeba léčbu piperacilinem/tazobaktamem ukončit.

Pseudomembranózní kolitida
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 Olikla ukončit.

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

Krvácivé projevy
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.

Leukopenie a neutropenie
Zejména při dlouhodobé terapii se může objevit leukopenie a neutropenie. Proto je třeba provádět pravidelné kontroly krevního obrazu.

Neurologické komplikace
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.

Hypokalemie
U pacientů s nízkými zásobami draslíku nebo u pacientů, kteří souběžně užívají léky, které mohou snižovat hladiny draslíku, se může objevit hypokalemie. U těchto pacientů je vhodné pravidelné stanovování koncentrace elektrolytů.

Porucha funkce ledvin
Vzhledem k potenciální nefrotoxicitě (viz bod 4.8) má být piperacilin/tazobaktam používán s opatrností u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo u hemodialyzovaných pacientů. Intravenózní dávky a intervaly podávání je třeba upravit podle stupně poruchy funkce ledvin (viz bod 4.2).

V sekundární analýze s použitím údajů z rozsáhlé multicentrické randomizované kontrolované studie, kdy byla vyšetřována rychlost glomerulární filtrace (GFR) po podání často používaných antibiotik u kriticky nemocných pacientů, bylo použití piperacilinu/tazobaktamu spojeno s nižším počtem reverzibilních zlepšení GFR v porovnání s jinými antibiotiky. Tato sekundární analýza dospěla k závěru, že kombinace piperacilin/tazobaktam byla u těchto pacientů příčinou zpožděné renální obnovy.

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

Pomocné látky
Jedna injekční lahvička přípravku Piperacillin/Tazobactam Olikla 4 g/0,5 g obsahuje 9,6 mmol (220 mg) sodíku. To odpovídá 11 % 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.

Perorální antikoagulancia
Při současném podávání heparinu, perorálních antikoagulancií a jiných léčiv, která mohou ovlivnit systém srážlivosti krve včetně funkce trombocytů, je třeba častěji provádět a pravidelně monitorovat příslušné koagulační testy.

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

Probenecid
Podobně jako u ostatních penicilinů způsobuje současné podávání probenecidu a piperacilinu/tazobaktamu prodloužení poločasu vylučování a pokles renální clearance jak u piperacilinu, tak u tazobaktamu; vrcholové koncentrace obou látek v plazmě se však nemění.

Aminoglykosidy
Piperacilin, ať už samostatně, nebo s tazobaktamem, významně nezměnil farmakokinetiku tobramycinu u pacientů s normální funkcí ledvin a s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin. Rovněž farmakokinetika piperacilinu, tazobaktamu a metabolitu M1 nebyla významně změněna podáním tobramycinu.
U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin byla prokázána inaktivace tobramycinu a gentamicinu piperacilinem.
Informace související s podáním piperacilinu/tazobaktamu s aminoglykosidy naleznete v bodech 6.2 a 6.6.

Vankomycin
Studie zjistily zvýšený výskyt akutního poškození ledvin u pacientů, kterým byly současně podávány piperacilin/tazobaktam a vankomycin ve srovnání s monoterapií vankomycinem (viz bod 4.4). Některé z těchto studií uváděly, že interakce byla 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 piperacilinem/tazobaktamem enzymatické stanovení glukózy v moči.

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

Přímý Coombsův test může být pozitivní.

Testy *Platelia Aspergillus* EIA (Bio-Rad Laboratories) mohou vést k falešně pozitivním výsledkům u pacientů dostávajících piperacilin/tazobaktam. U testů *Platelia Aspergillus* EIA (Bio-Rad Laboratories) byly hlášeny zkřížené reakce s neaspergilovými polysacharidy a polyfuranózami.

Pozitivní výsledky testů uvedených výše je třeba u pacientů, kterým je podáván 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 nikoli teratogenitu v dávkách toxických pro matku (viz bod 5.3).

Piperacilin a tazobaktam procházejí přes placentu. Přípravek s obsahem piperacilinu/tazobaktamu má být během těhotenství podáván pouze v případě, že je jasně indikován a že očekávaný přínos převažuje nad možnými riziky pro těhotnou ženu a plod.

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

Fertilita
Studie fertility u potkanů neprokázaly vliv na fertilitu a schopnost páření po intraperitoneálním podání tazobaktamu nebo kombinace piperacilin/tazobaktam (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 až 10 pacientů ze 100).

Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky patří pseudomembranózní kolitida a toxická epidermální nekrolýza, které se projevují 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 mezinárodní lékařské terminologie MedDRA. V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	**Velmi časté** (≥1/10)	**Časté** ≥ 1/100 až < 1/10	**Méně časté** ≥ 1/1 000 až < 1/100	**Vzácné** ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	**Není známo** (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace		kandidová infekce*		pseudo-membranózní kolitida	
Poruchy krve a lymfatického systému		trombocytopenie, anémie*	leukopenie	agranulocytóza	pancytopenie*, neutropenie, hemolytická anémie, eozinofilie, trombocytóza*
Poruchy imunitního systému					anafylaktická reakce*, anafylaktoidní reakce*, anafylaktoidní šok*, anafylaktický

					šok*, hypersenzitivita*
Poruchy metabolismu a výživy			hypokalemie*		
Psychiatrické poruchy		insomnie			delirium
Poruchy nervového systému		bolest hlavy	záchvaty křečí*		
Cévní poruchy			hypotenze, trombofle-bitida, flebitida, 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*, urtikarie, makulopa-pulózní vyrážka*	toxická epidermální nekrolýza*	Stevensův-Johnsonův syndrom*, bulózní dermatitida, exfoliativní dermatitida, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)*, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)*, bulózní dermatitida, purpura
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			artralgie, myalgie		
Poruchy ledvin a močových cest					selhání ledvin, tubulointersticiální nefritida*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		pyrexie, reakce v místě vpichu	zimnice		

Vyšetření		zvýšení hladiny alaninamino-transferázy, zvýšení hladiny aspartátamino-transferázy, celkové snížení hladiny proteinu, snížení hladiny krevního albuminu, pozitivní přímý Coombsův test, zvýšení hladiny kreatininu v krvi, zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení hladiny močoviny v krvi, prodloužený aktivovaný parciální tromboplasti-nový čas	snížení hladiny glukózy v krvi, zvýšení hladiny bilirubinu v krvi, prodloužený protrombi-nový čas		prodloužení doby krvácení, zvýšení hladiny gamma-glutamyl-transferázy

* Nežádoucí účinek zjištěný 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 ke křečím (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

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

Léčba předávkování
V případě předávkování je třeba léčbu piperacilinem/tazobaktamem přerušit. Není známo žádné specifické antidotum.
Léčba má být podpůrná a symptomatická podle klinických projevů pacienta.
Nadměrné koncentrace piperacilinu nebo tazobaktamu v séru mohou být sníženy hemodialýzou (viz bod 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva 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 nebo metalo-beta-laktamázy. Tazobaktam rozšiřuje antibiotické spektrum piperacilinu o mnoho bakterií produkujících beta-laktamázu, které získaly rezistenci na samotný piperacilin.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah
Čas nad minimální inhibiční koncentrací (T > MIC) se považuje za hlavní farmakodynamický ukazatel účinnosti piperacilinu.

Mechanismus rezistence
Dva hlavní mechanismy rezistence na piperacilin/tazobaktam jsou:
- Inaktivace složky piperacilinu beta-laktamázami, 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.

- Poškození proteinů vázajících penicilin (PBP), což má za následek snížení afinity piperacilinu k molekulárnímu cíli v bakterii.

Změny permeability bakteriální membrány, stejně jako exprese mnohalékových efluxních pump, navíc mohou způsobit vznik bakteriální rezistence na piperacilin/tazobaktam nebo se na jejím vzniku podílet zejména u gramnegativních bakterií.

Hraniční hodnoty pro testování citlivosti a rezistence

Interpretační kritéria minimální inhibiční koncentrace (MIC) pro testování citlivosti byla stanovena Evropskou komisí pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) pro piperacilin/tazobaktam a jsou uvedena zde: https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline resp. minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx (live.com).

Citlivost
Prevalence získané rezistence se u vybraných druhů může měnit podle zeměpisné polohy a v závislosti na čase. Je třeba znát lokální informace, obzvláště v případě léčby závažných infekcí. Radu odborníka je nutné vyhledat, když je lokální prevalence rezistence taková, že použití agens alespoň u některých typů infekcí je sporné.

Roztřídění relevantních druhů do skupin podle citlivosti na piperacilin/tazobaktamu
BĚŽNĚ CITLIVÉ DRUHY
Aerobní grampozitivní mikroorganismy *Enterococcus faecalis (*pouze izoláty citlivé na ampicilin nebo penicilin)

Listeria monocytogenes
Staphylococcus aureus, citlivý na meticilin[£]
Druhy rodu *Staphylococcus,* koaguláza negativní, citlivý na meticilin
Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae (streptokoky skupiny B)

Aerobní gramnegativní mikroorganismy
Citrobacter koseri
Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis
Proteus mirabilis

Anaerobní grampozitivní mikroorganismy
Druhy rodu *Clostridium*
Druhy rodu *Eubacterium*
Anaerobní grampozitivní -koky[††]

Anaerobní gramnegativní mikroorganismy
Skupina *Bacteroides fragilis*
Druhy rodu *Fusobacterium*
Druhy rodu *Porphyromonas*
Druhy rodu *Prevotella*

DRUHY, U NICHŽ MŮŽE ZÍSKANÁ REZISTENCE PŘEDSTAVOVAT PROBLÉM

Aerobní grampozitivní mikroorganismy
Enterococcus faecium[$,+]
Streptococcus pneumoniae
Skupina *Streptococcus viridans*

Aerobní gramnegativní mikroorganismy
Acinetobacter baumannii[$]
Citrobacter freundii
Druhy rodu *Enterobacter*
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus vulgaris
Providencia spp.
Pseudomonas aeruginosa
Druhy rodu *Serratia*

PŘIROZENĚ REZISTENTNÍ MIKROORGANISMY

Aerobní grampozitivní mikroorganismy
Corynebacterium jeikeium

Aerobní gramnegativní mikroorganismy
Burkholderia cepacia
Druhy rodu *Legionella*
Stenotrophomonas maltophilia[+,$]

Jiné mikroorganismy
Chlamydophilia pneumoniae
Mycoplasma pneumoniae

[$] Druhy vykazující přirozenou střední citlivost.
[+] Druhy, u nichž byla pozorována vysoká míra rezistence (více než 50 %) v jedné nebo více oblastech/zemích/regionech na území EU.
[£] Všechny stafylokoky rezistentní na meticilin jsou rezistentní na piperacilin/tazobaktam.
[††] Včetně druhů *Anaerococcus*, *Finegoldia*, *Parvimonas*, *Peptoniphilus* a *Peptostreptococcus.*

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 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 malá u pacientů s nezanícenými mozkovými plenami, stejně jako u jiných penicilinů.

Biotransformace
Piperacilin se metabolizuje na menší desethyl metabolit, který je mikrobiologicky aktivní. 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 zvyšuje se snižující se renální clearance.

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

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

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 30–50 % 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, populační průměrná hodnota (SE) dosahovala 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 4 g/0,5 g.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie kancerogenity nebyly s piperacilinem/tazobaktamem provedeny.

Studie fertility a obecně rozmnožování u potkanů po intraperitoneálním podání tazobaktamu nebo kombinace piperacilin/tazobaktam 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 piperacilin/tazobaktam 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 piperacilin/tazobaktam poškozen (snížená hmotnost plodu, zvýšení počtu mrtvě narozených mláďat, zvýšená úmrtnost mláďat) v souvislosti s mateřskou toxicitou.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Žádné.

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek se nesmí mísit s jiným léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Pokud se piperacilin/tazobaktam podává současně s jinými antibiotiky (například aminoglykosidy), musejí se obě látky podávat odděleně. Mísení beta-laktamových antibiotik s aminoglykosidy *in vitro* může mít za následek značnou inaktivaci aminoglykosidu.
Piperacilin/Tazobactam Olikla se nesmí mísit s dalšími látkami v injekční stříkačce nebo v infuzní lahvi, protože jejich kompatibilita nebyla potvrzena.

Piperacillin/Tazobactam Olikla má být podáván infuzní soupravou odděleně od jakýchkoli jiných léků, pokud není prokázána kompatibilita.

Vzhledem k chemické nestabilitě se nesmí Piperacillin/Tazobactam Olikla používat s roztoky obsahujícími hydrogenuhličitan sodný.

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

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

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená lahvičk**a**: 3 roky

Rekonstituovaný roztok v injekční lahvičce
Chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci před použitím byla prokázána až po dobu 24 hodin při teplotě 25 °C a 48 hodin při uchovávání v chladničce při teplotě 2 °C - 8 °C po rekonstituci s jedním z kompatibilních roztoků pro rekonstituci (viz bod 6.6).

Naředěný infuzní roztok
Po naředění před použitím byla prokázána chemická a fyzikální stabilita naředěných infuzních roztoků po dobu 24 hodin při teplotě 25 °C a 48 hodin při uchovávání v chladničce při teplotě 2 °C - 8 °C, když bylo po rekonstituci použito pro další ředění rekonstituovaného roztoku jedno z kompatibilních rozpouštědel v doporučených rozpouštědlech (viz bod 6.6) a ředění proběhlo okamžitě po rekonstituci.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při 2 °C - 8 °C, pokud rekonstituce a následné ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Nepoužitý roztok se má zlikvidovat.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a ředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

50ml injekční lahvička z bezbarvého skla třídy II uzavřená brombutylovou zátkou s hliníkovým odtrhovacím uzávěrem a zeleným PP víčkem.

Velikost balení: 5 nebo 10 injekčních laviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

Intravenózní podání
Rekonstituujte 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 (pro podrobnosti o 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% roztok chloridu sodného na injekci (9 mg/ml),
- sterilní voda pro injekci,
- 5% roztok glukózy.

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

Rekonstituovaný roztok lze dále ředit na požadovaný objem (např. 50 až 150 ml) jedním z následujících kompatibilních rozpouštědel:
- 0,9% (9 mg/ml) roztok chloridu sodného pro injekci,
- 5% roztok glukózy.

Souběžné podávání přípravku Piperacillin/Tazobactam Olikla s aminoglykosidy
Vzhledem k inaktivaci aminoglykosidů beta-laktamovými antibiotiky *in vitro* se doporučuje Piperacillin/Tazobactam Olikla a aminoglykosidy podávat odděleně. Pokud je indikována současná terapie s aminoglykosidy, je třeba Piperacillin/Tazobactam Olikla a aminoglykosidy rekonstituovat a ředit odděleně. V případech, kdy se doporučuje společné podávání, je přípravek kompatibilní pro současné podávání infuzní linkou s použitím Y spojky pouze s následujícími aminoglykosidy za následujících podmínek:

Aminoglykosid	Piperacillin/ Tazobactam Olikla **Dávka**	Piperacillin/ Tazobactam Olikla **Zředěný objem (ml)**	**Rozmezí koncentrace aminogykosidu* (mg/ml)**	**Vhodná rozpouštědla**
Amikacin	4 g/0,5 g	50, 100, 150	1,75–7,5	0,9% roztok chloridu sodného nebo 5% roztok glukózy
Gentamicin	4 g/0,5 g	50, 100, 150	0,7–3,32	0,9% roztok chloridu sodného nebo 5% roztok glukózy

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

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

Viz bod 6.2 Inkompatibility.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Olikla s.r.o., Náměstí Smiřických 42, 281 63 Kostelec nad Černými lesy, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

15/868/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

14. 1. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 12. 2023