

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tazip 4 g/0,5 g prášek pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje piperacillinum 4 g (jako piperacillinum natricum) a tazobactamum 0,5 g (jako tazobactamum natricum).

Pomocné látky se známým účinkem
216 mg (9.4 mmol) sodíku

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok
Bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Tazip je indikován pro terapii následujících infekcí u dospělých a dětí starších 2 let (viz body 4.2 a 5.1):

Dospělí a dospívající pacienti:

- závažné pneumonie zahrnující nozokomiální a ventilátorovou pneumonii;
- komplikované infekce močového ústrojí (včetně pyelonefritidy);
- komplikované nitrobřišní infekce;
- komplikované infekce kůže a měkkých tkání (včetně infekcí diabetické nohy).

Léčba pacientů s bakteriemií, která se vyskytne ve spojení s, nebo u níž existuje podezření, že je spojená s některou z výše uvedených infekcí.

Přípravek Tazip je možné užívat při léčbě neutropenických pacientů s horečkou, 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.

Přípravek Tazip je možné užívat při léčbě neutropenických pacientů s horečkou, u níž existuje podezření, že je způsobena bakteriální infekcí.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávka a frekvence podávání přípravku Tazip závisí na závažnosti a lokalizaci infekce a očekávaných patogenech.

Dospělí a dospívající pacienti

Infekce

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

U nozokomiální pneumonie a bakteriálních infekcí u neutropenických pacientů je doporučená dávka 4 g piperacilinu/0,5 g tazobaktamu podávaná každých 6 hodin. Tento režim může být rovněž 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 a stavu:

Frekvence léčby	Tazip
Po 6 hodinách	Závažná pneumonie
	Neutropeničtí dospělí pacienti s horečkou, u níž existuje podezření, že je způsobena bakteriální infekcí
Po 8 hodinách	Komplikované infekce močového ústrojí (včetně pyelonefritidy)
	Komplikované nitrobřišní infekce
	Infekce kůže a měkkých tkání (včetně infekcí diabetické nohy)

Pacienti s poruchou funkce ledvin

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

Clearance kreatininu (ml/min)	Tazip (doporučené dávkování)
> 40	Není nutná úprava dávkování
20 - 40	Maximální doporučená dávka: 4 g/0,5 g každých 8 hodin
<20	Maximální doporučená dávka: 4 g/0,5 g každých 12 hodin

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

Pacienti s poruchou funkce jater

Úprava dávkování není nutná (viz bod 5.2).

Starších pacientů

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

Pediatrická populace (2 - 12 let)

Infekce

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

Dávka podle hmotnosti a frekvence léčby	Indikace/stav
80 mg piperacilinu / 10 mg tazobaktamu / na 1 kg tělesné hmotnosti / každých 6 hodin	Neutropenické děti s horečkou, u níž existuje podezření, že je způsobena bakteriální infekcí*
100 mg piperacilinu / 12,5 mg tazobaktamu / na 1 kg tělesné hmotnosti / každých 8 hodin	Komplikované nitrobršíšní infekce *

* Nemá být překročeno maximum 4 g/0,5 g v jedné dávce během 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 látky; dávku léčivého přípravku a interval podání je potřeba adekvátně přizpůsobit.):

Clearence kreatininu (ml/min)	Přípravek Tazip (doporučená dávka)
> 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 do 2 let

Bezpečnost a účinnost přípravku Tazip nebyla u dětí ve věku 0 až 2 roky stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje z kontrolovaných klinických studií.

Délka léčby

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

Způsob podání

Přípravek Tazip lze podávat intravenózní infuzí (doba podání infuze více než 30 min).

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

4.3 Kontraindikace

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

Akutní závažná alergická reakce na jakékoli betalaktamové antibiotikum (např. cefalosporin, monobaktam, karbapenem) v anamnéze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při výběru piperacilinu/tazobaktamu k léčbě jednotlivých pacientů je třeba vzít v úvahu vhodnost použití širokospektrého semisyntetického penicilinu v závislosti na faktorech jako jsou závažnost infekce a prevalenci rezistence k jiným vhodným antibakteriálním agens

Před zahájením léčby Tazipem má být pečlivě zjištěn předchozí výskyt hypersenzitivních reakcí na peniciliny, jiná betalaktamová agens (např. cefalosporin, monobaktam, karbapenem) a další alergeny. Byly hlášeny závažné a občas fatální hypersenzitivní (anafylakticko/anafylaktoidní) reakce [včetně

šoku] u pacientů, kteří byli léčeni penicilinovými antibiotiky včetně piperacilinu/tazobaktamu. Tyto reakce se častěji objevily u osob s anamnézou polyvalentních alergií. Závažná alergická reakce může vyžadovat přerušení podávání antibiotika, podání adrenalinu a jiná život zachraňující opatření.

Přípravek Tazip může způsobit závažné kožní nežádoucí účinky jako například Stevens-Johnsonův syndrom, toxickou epidermální nekrolýzu, polékovou reakci 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 v případě zhoršení postižených míst má být přípravek Tazip vysazen.

Hemofagocytární lymfohistiocytóza (HLH)

U pacientů léčených piperacilinem/tazobaktamem byly hlášeny případy HLH, často po léčbě delší než 10 dnů. HLH je život ohrožující syndrom patologické aktivace imunitního systému, 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 časný projev patologické imunitní aktivace, je třeba okamžitě vyšetřit. Pokud je diagnostikována HLH, je třeba léčbu piperacilinem/tazobaktamem ukončit.

Pseudomembranózní kolitida vyvolaná antibiotiky se může projevit závažným, přetrvávajícím průjmem, který může být život ohrožující. Symptomy pseudomembranózní kolitidy se mohou objevit během nebo po antibakteriální léčbě. V takovém případě musí být podávání piperacilinu/tazobaktamu přerušeno.

Léčba přípravkem Tazip může mít za následek vznik rezistentních mikroorganismů, které mohou způsobovat superinfekce.

U některých pacientů léčených beta-laktamovými antibiotiky se objevilo krvácení. Tyto reakce byly spojeny někdy s abnormalitami v koagulačních testech, například doby srážlivosti, agregace krevních destiček a protrombinového času. Pravděpodobnější byly u pacientů se selháním ledvin. Dojde-li k projevům krvácení, je třeba léčbu antibiotiky přerušit a zahájit jinou vhodnou terapii.

Může se objevit leukopenie a neutropenie, zejména v průběhu dlouhodobé terapie. Proto se má provádět pravidelné zhodnocení hematopoézní funkce.

Podobně jako při léčbě jinými peniciliny se mohou při podávání vysokých dávek objevit neurologické komplikace ve formě křečí (záchvatů křečí), zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin viz bod 4.8).

U pacientů s nízkými zásobami draslíku nebo u pacientů, kteří souběžně užívají léčivé přípravky, které mohou snižovat hladiny draslíku, se může objevit hypokalémie. U těchto pacientů je vhodné opakovaně měřit koncentrace elektrolytů.

Porucha funkce ledvin

Vzhledem ke své potenciální nefrotoxicitě (viz bod 4.8) má být piperacilin/tazobaktam používán s opatrností u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo u dialyzovaných pacientů. Intravenózní dávky a intervaly podávání mají být přizpůsobeny stupni poruchy funkce ledvin (viz bod 4.2).

Sekundární analýza využívající data z velké multicentrické, randomizované kontrolované studie, při které se zkoumala rychlost glomerulární filtrace (GFR) po podání často používaných antibiotik u kriticky nemocných pacientů ukázala, že použití piperacilinu/tazobaktamu vedlo k nižší rychlosti vratného GFR zlepšení ve srovnání s jinými antibiotiky. Tato sekundární analýza vedla k závěru, že piperacilin/tazobaktam způsobil opožděné zotavení ledvin u těchto pacientů.

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

Obsah sodíku:

Jedna injekční lahvička přípravku Tazip obsahuje 216 mg sodíku, což odpovídá 10,8% doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO.

Maximální denní dávka tohoto přípravku odpovídá 43,2 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku podle WHO.

Tazip je považován za přípravek s vysokým obsahem sodíku. To je třeba vzít v úvahu zejména u pacientů s dietou s nízkým obsahem sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nedepolarizující myorelaxancia

Při současném podávání piperacilinu s vekuroniem dochází k prodloužení neuromuskulární blokády vekuroniem. Z důvodu stejného mechanismu účinku se očekává, že neuromuskulární blokáda způsobovaná všemi nedepolarizujícími myorelaxancií, se může v přítomnosti piperacilinu prodloužit.

Antikoagulancia

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

Metotrexát

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

Probenecid

Jako u jiných penicilinů, současné podávání probenecidu a piperacilinu/tazobaktamu má za následek delší poločas vylučování a nižší renální clearance jak pro piperacilin, tak u tazobaktamu. Vrcholové koncentrace obou látek v plazmě se však nemění.

Aminoglykosidy

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

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

Informace související s podáním piperacilinu/tazobaktamu s aminoglykosidy viz body 6.2 a 6.6.

Vankomycin

Studie ukázaly zvýšený výskyt akutního poškození ledvin u pacientů, kterým byl současně podáván piperacilin/tazobaktam a vankomycin ve srovnání se samotným vankomycinem (viz bod 4.4). Některé z těchto studií uváděly, že interakce je závislá na dávce vankomycinu.

Nebyly zaznamenány žádné farmakokinetické interakce mezi piperacilinem/tazobaktamem a vankomycinem.

Účinek na laboratorní testy

Neenzymové metody stanovení glukózy v moči mohou vést k falešně pozitivním výsledkům, stejně jako při podávání jiných penicilinů. Proto je třeba provádět při léčbě přípravkem Tazip enzymové 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 Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA mohou vést k falešně pozitivním výsledkům u pacientů užívajících přípravek Tazip. U testů Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA byly hlášeny zkřížené reakce s neaspergilovými polysacharidy a polyfuranózy.

Pozitivní výsledky testů uvedených výše je třeba u pacientů užívajících přípravek Tazip potvrdit jinými diagnostickými metodami.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Tazip 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 se má během těhotenství používat jen tehdy, je-li to jednoznačně indikováno, např. pokud očekávaný přínos léčby převáží možná rizika pro těhotnou ženu a plod.

Kojení

Piperacilin se v nízkých koncentracích vylučuje do lidského mléka. Koncentrace tazobaktamu v mateřském mléce nebyla u lidí studována. Kojící ženy mají být léčeny pouze pokud očekávaný přínos léčby převáží možná rizika pro matku a dítě.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly prováděny žádné studie na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

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

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

V následující tabulce jsou shrnuty nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů a preferovaných termínů MedDRA. V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10000 až < 1/1000)	Není známo (z dostupných údajů nelze urči
--------------------------	-------------------------	------------------------------	-------------------------------------	-----------------------------------	---

Infekce a infestace		kandidóza*		pseudomembranózní kolitida	
Poruchy krve a lymfatického systému		trombocytopenie, anémie*	leukopenie	agranulocytóza	pancytopenie*, neutropenie, hemolytická anémie*, trombocytóza*, eozinofilie*
Poruchy imunitního systému					anafylaktoidní šok*, anafylaktický šok*, anafylaktoidní reakce*, anafylaktická reakce*, hypersenzitivita*
Poruchy metabolismu a výživy			hypokalemie		
Psychiatrické poruchy		insomnie			delirium*
Poruchy nervového systému		bolest hlavy	záchvaty křečí*		
Cévní poruchy			hypotenze, tromboflebitida, flebitida, zrudnutí		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				epistaxe	eozinofilní pneumonie
Gastrointestinální poruchy	průjem	abdominální bolest, zvracení, nauzea, zácpa, dyspepsie		stomatitida	
Poruchy jater a žlučových cest					hepatitida*, žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáně		vyrážka, pruritus	erythema multiforme*, kopřivka, makulopapulózní vyrážka*	toxická epidermální nekrolýza*	Stevens-Johnsonův syndrom*, exfoliativní dermatitida, poléková 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					renální selhání, tubulointersticiální nefritida*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		pyrexie, reakce v místě injekce	zimnice		
Vyšetření		zvýšení hladiny alaninaminotransferázy, zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy, 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 tromboplastinový čas	snížení hladiny glukózy v krvi, zvýšení hladiny bilirubinu v krvi, prodloužený protrombinový čas		prodloužení doby krvácení, zvýšení hladiny gamma-glutamyltransferázy

*Nežádoucí účinek zjištěný po uvedení léčivého přípravku na trh

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

Účinky třídy beta-laktamových antibiotik

Beta-laktamová antibiotika, včetně piperacilin/tazobaktamu, mohou vést k projevům encefalopatie a křečím (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky 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

V postmarketingovém sledování bylo hlášeno předávkování piperacilinem/tazobaktamem. Většina těchto příznaků, které se objevily při předávkování včetně nauzey, zvracení a průjmů, byly také hlášeny při doporučeném dávkování. U pacientů se může vyskytnout neuromuskulární podráždění nebo křeče při intravenózním podávání dávek vyšších, než jsou doporučené dávky (zvláště u pacientů s poruchou funkce ledvin).

Léčba

V případě předávkování se má léčba piperacilinem/tazobaktamem přerušit.
Není známo žádné specifické antidotum.

Léčba má být podpůrná a symptomatická podle klinických příznaků pacienta. Příliš vysoké koncentrace piperacilinu nebo tazobaktamu v séru se mohou snížit hemodialýzou (viz bod 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibiotika k systémovému užití, kombinace penicilinů, inhibitory betalaktamáz.
ATC kód: J01CR05

Mechanismus účinku:

Piperacilin, širokospektrý semisyntetický penicilin, působí baktericidně inhibicí syntézy septa a buněčné stěny. Tazobaktam, betalaktam strukturálně podobný penicilinům, je silný inhibitor mnoha betalaktamáz, které jsou často příčinou rezistence na peniciliny a cefalosporiny, ale neinhibuje AmpC enzymy a metalo-betalaktamázy. Tazobaktam rozšiřuje antibiotické spektrum piperacilinu, aby působil na mnohé bakterie, produkující betalaktamázu, které jsou obvykle rezistentní vůči piperacilinu samotnému.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Čas nad minimální inhibiční koncentrací ($T > MIC$) je považován za hlavní farmakodynamický ukazatel účinnosti piperacilinu.

Mechanismus rezistence:

Existují 2 hlavní mechanismy vzniku rezistence na piperacilin / tazobaktam:

- Inaktivace složky piperacilinu betalaktamázami, které nejsou inhibovány tazobaktamem: betalaktamázy v molekulární třídě B, C a D.
- Změnou proteinů vázajících penicilin (PBPs), která způsobuje snížení afinity piperacilinu k molekulárnímu terči bakterie.

Navíc, změna permeability bakteriální membrány, tak jako exprese mnoha lékových efluxních pump, mohou způsobit nebo přispět k bakteriální rezistenci k piperacilinu / tazobaktamu, zejména 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 koncentrace tazobaktamu fixně 4 mg/l.**

Patogen	Hraniční hodnoty pro rozlišování citlivosti a rezistence ve vztahu ke druhu ($S \leq R >$), mg/l piperacilin
<i>Enterobacterales</i> (dříve <i>Enterobacteriaceae</i>)	8/8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<0,001/16 ¹
Druhy rodu <i>Staphylococcus</i>	_2
Druhy rodu <i>Enterococcus</i>	_3
<i>Streptococcus</i> skupiny A, B, C a G	_4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	_5
Skupina viridujících streptokoků	_6
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25/0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	_7
Druhy rodu <i>Bacteroides</i> (kromě <i>B. thetaiotaomicron</i>)	8/8
Druhy rodu <i>Prevotella</i>	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
Druhy rodu <i>Vibrio</i>	1/1
Hraniční hodnoty pro rozlišování citlivosti a rezistence (PK/PD) nespojené s druhem	8/16

¹ Pro několik látek zavedl EUCAST hraniční hodnoty, které kategorizují organismy divokého typu (organismy bez fenotypicky detekovatelných mechanismů získané rezistence vůči látce) jako „Citlivý, zvýšená expozice (I)“ místo „Citlivý, standardní dávkovací režim (S)“. Citlivé hraniční hodnoty pro tyto kombinace organismus-látka jsou uvedeny jako libovolné hraniční hodnoty „mimo měřítko“ $S \leq 0,001$ mg/l

² Většina stafylokoků je producentem penicilinázy a některé jsou rezistentní na meticilin. Oba mechanismy je činí odolnými vůči benzylpenicilinu, fenoxymethylpenicilinu, ampicilinu, amoxicilinu, piperacilinu a tikarcilinu. Stafylokoky, které jsou citlivé na benzylpenicilin a cefoxitin, lze označit jako citlivé na všechny peniciliny. Stafylokoky, které jsou rezistentní na benzylpenicilin, ale jsou citlivé na cefoxitin, jsou citlivé na kombinace inhibitorů β -laktamázy, na isoxazolylypeniciliny (oxacilin, kloxacilin, dikloxacilin 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. *S. saprophyticus* citlivý na ampicilin je *mecA*-negativní a citlivý na ampicilin, amoxicilin a piperacilin (bez nebo s inhibitorem betalaktamázy).

³ Citlivost na ampicilin, amoxicilin a piperacilin (s inhibitorem betalaktamázy nebo bez něj) lze odvodit

podle ampicilinu. Rezistence na ampicilin je u *E. faecalis* (potvrzeno pomocí MIC) méně častá, u *E. faecium* je však běžná.

⁴ Citlivost streptokoků skupin A, B, C a G na peniciliny se odvozuje od citlivosti na benzylpenicilin, s výjimkou fenoxymethylpenicilinu a isoxazolylicilinu pro streptokokovou skupinu B. Streptokoky skupiny A, B, C a G neprodukují beta-laktamázu. Přidání inhibitoru beta-laktamázy nepřináší klinický přínos.

⁵ K vyloučení mechanismů rezistence na beta-laktam se použije 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-laktamové látky, pro které jsou k dispozici klinické hraniční hodnoty, včetně těch s poznámkou „Note“ označit jako citlivé bez dalšího testování, s výjimkou cefakloru, který, pokud je uveden, by měl být označen jako „citlivý, zvýšená expozice“ (I). *Streptococcus pneumoniae* neprodukuje beta-laktamázu. Přidání inhibitoru beta-laktamázy nepřináší klinický přínos. Citlivost odvozená z ampicilinu (MIC nebo průměr zóny).

⁶ U izolátů citlivých na benzylpenicilin lze citlivost odvodit z benzylpenicilinu nebo ampicilinu. U izolátů rezistentních na benzylpenicilin je citlivost odvozena od ampicilinu.

⁷ Citlivost lze odvodit od kombinace amoxicilin-kyselina klavulanová.

Citlivost

Prevalence získané rezistence se pro vybrané kmeny může měnit geograficky a s časem, přičemž jsou potřebné místní informace o rezistenci, hlavně při léčbě závažných infekcí. Je-li to nutné, je třeba kontaktovat experta v případech, kdy lokální prevalence rezistence je taková, že funkčnost přípravku u některých typů infekcí je problematická.

Skupiny příslušných kmenů podle citlivosti na piperacilin/tazobaktam
BĚŽNĚ CITLIVÉ KMENY
<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 vůči meticilinu) [‡] Druhy rodu <i>Staphylococcus</i> , <i>koaguláza-negativní</i> , (pouze izoláty citlivé vůči meticilinu) <i>Streptococcus agalactiae</i> (streptokoky skupiny B) [†] <i>Streptococcus pyogenes</i> (streptokoky skupiny A) [†]
<u>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Anaerobní grampozitivní mikroorganismy</u> Druhy rodu <i>Clostridium</i> Druhy rodu <i>Eubacterium</i> Anaerobní grampozitivní koky ^{††}
<u>Anaerobní gramnegativní mikroorganismy</u> Skupina <i>Bacteroides fragilis</i> Druhy rodu <i>Fusobacterium</i> Druhy rodu <i>Porphyromonas</i> Druhy rodu <i>Prevotella</i>
<u>DRUHY, U NICHŽ MŮŽE ZÍSKANÁ REZISTENCE PŘEDSTAVOVAT PROBLÉM</u>
<u>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> [†] Skupina <i>Streptococcus viridans</i> [†]
<u>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> [§]

<i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> spp. <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumonia</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia</i> ssp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Druhy rodu <i>Serratia</i>
TRVALE REZISTENTNÍ ORGANIZMY
<u>Aerobní grampozitivní mikroorganizmy</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Aerobní gramnegativní mikroorganizmy</u> <i>Burkholderia cepacia</i> Druhy rodu <i>Legionella</i> <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^s
<u>Ostatní mikroorganizmy</u> <i>Chlamydophilia pneumonia</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i>
[†] Streptokoky nejsou bakterie produkující β -laktamázu; rezistence v těchto organismech je způsobena změnami v proteinech vázajících penicilin (PBP), a proto jsou 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 meropenemem (rozdíl rizik, 6,8 % [jednostranný 97,5% CI, - ∞ až 12,8 %]; P = 0,76 pro non-inferioritu).

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Nejvyšší koncentrace piperacilinu a tazobaktamu po podání 4 g / 0,5 g v průběhu 30 minut intravenózní infuzí je 298 µg/ml, respektive 34 µg/ml.

Distribuce

30 % piperacilinu a tazobaktamu se váže na plazmatické proteiny. Vazba piperacilinu nebo tazobaktamu na proteiny krevní plazmy není ovlivněna přítomností druhé látky. Vazba metabolitu tazobaktamu na proteiny je nevýznamná.

Piperacilin/tazobaktam se z velké části distribuuje do tkání a tělních tekutin včetně intestinálních sliznic, žlučníku, plic, žluči a kostí. Střední tkáňové koncentrace jsou většinou 50 až 100% koncentrací v plazmě. Distribuce do mozkomíšního moku u pacientů s nezánettivou meningitidou je nízká, jako u ostatních penicilinů.

Biotransformace

Piperacilin se z malé části metabolizuje na mikrobiologicky aktivní desethylmetabolit. Tazobaktam se metabolizuje na jediný metabolit, o kterém se zjistilo, že je mikrobiologicky neaktivní.

Eliminace

Piperacilin a tazobaktam se eliminují ledvinami prostřednictvím glomerulární filtrace a tubulární sekrece.

Piperacilin se vylučuje rychle v nezměněné formě, přičemž 68 % podané dávky se vylučuje močí. Tazobaktam a jeho metabolit se vylučují především renální cestou, přičemž 80 % podané dávky se objeví v nezměněném stavu a zbytek jako jediný metabolit. Piperacilin, tazobaktam a desetyl piperacilin se vylučují také do žluče.

Po jednorázovém nebo opakovaném podání piperacilinu/tazobaktamu zdravým jedincům se plazmatický poločas piperacilinu a tazobaktamu pohyboval v rozmezí od 0,7 do 1,2 hodin a nebyl ovlivňován dávkou ani trváním infuze. Poločas eliminace piperacilinu i tazobaktamu se zvyšuje s klesající renální clearencí.

Neexistují žádné signifikantní změny ve farmakokinetice piperacilinu působením tazobaktamu. Zdá se, že piperacilin mírně snižuje eliminační rychlost tazobaktamu.

Zvláštní populace

U pacientů s cirhózou jater, ve srovnání se zdravými osobami je poločas piperacilinu a tazobaktamu zvýšen o přibližně 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 je odhadovaná clearance pro 9-měsíční až 12-leté děti srovnatelná s dospělými pacienty, se střední hodnotou (SE) 5,64 (0,34) ml/min/kg. Odhadovaná clearance piperacilinu u pacientů ve věku 2 – 9 měsíců je 80 % této hodnoty. Střední hodnota (SE) pro distribuční objem piperacilinu je 0,243 (0,011) l/kg a nezávisí 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/0,5g.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Studie fertility a obecně reprodukce u potkanů po intraperitoneálním podání tazobaktamu nebo kombinace piperacilinu/tazobaktamu odhalila, souběžně s toxicitou pro matku, pokles ve velikosti vrhu a zvýšení počtu plodů se zpožděnou osifikací a změnami žeber, Fertilita F1 generace a embryonální vývoj F2 generace se nezhoršila.

Studie teratogenity u myši a potkanů po intravenózním podání tazobaktamu nebo kombinace piperacilinu/tazobaktamu v dávkách toxických pro matku prokázaly malé snížení hmotnosti plodu u potkanů, ale neprokázaly žádné teratogenní účinky.

Peri/postnatální vývoj byl u potkanů po intraperitoneálním podání tazobaktamu nebo kombinace piperacilinu/tazobaktamu zhoršen (snížená hmotnost plodu, zvýšený počet narozených mrtvých plodů, zvýšená mortalita mláďat) souběžně s toxicitou pro matku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Žádné.

6.2 Inkompatibility

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

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

Piperacilin/tazobaktam se nesmí míchat s dalšími látkami v injekční stříkačce nebo v infuzní lahvi, dokud není ověřena kompatibilita.

Piperacilin/tazobaktam má být podáván infuzním setem odděleně od ostatních léčivých přípravků, pokud kompatibilita není stanovena.

Vzhledem k chemické nestabilitě se piperacilin/tazobaktam nesmí použít s roztoky obsahujícími hydrogenuhličitan sodný.

Složený roztok mléčnanu sodného (Ringerův roztok s laktátem) není kompatibilní s piperacilinem/tazobaktamem

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

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička: 2 roky

Po rekonstituci

Po rozpuštění je chemicky a fyzikálně stabilní 24 hodin při uchování v chladničce při teplotě 2-8 °C.

Po rekonstituci a ředění:

Po rozpuštění a ředění je chemicky a fyzikálně stabilní 48 hodin při uchování v chladničce při teplotě 2-8 °C.

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neotevřená injekční lahvička: Uchovávejte při teplotě do 25° C.

Podmínky pro uchovávání rekonstituovaného/naředěného roztoku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička ze skla třídy II (50 ml) s brombutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým krytem s polypropylenovým flip-off systémem.

Velikost balení: 1 x 1 injekční lahvička, 5 x 1 injekční lahvička, 10 x 1 injekční lahvička, 12 x 1 injekční lahvička

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Rekonstituce a zředění se má provádět za aseptických podmínek. Rekonstituovaný roztok se má před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje částice a zda není zabarven. Roztok se má použít pouze v případě, že je čirý a neobsahuje částice.

Intravenózní podání

Rozpusťte obsah každé lahvičky příslušným objemem rozpouštědla podle tabulky níže, za použití kompatibilního rozpouštědla pro rekonstituci.

Při rekonstituci lahvičkou lehce poklepejte, aby se prášek oddělil od stěn a dna. Za neustálého třepání zvlhčete rozpouštědlem celý vnitřní povrch lahvičky. Třeptejte tak dlouho, dokud nebude veškerý prášek rozpuštěn, to většinou trvá 5 až 10 minut (pokyny pro zacházení vyhledejte, prosím, níže).

Obsah lahvičky	Objem roztoku* přidaného do lahvičky
4 g/0,5 g (4 g piperacilinu a 0,5 g tazobaktamu)	20 ml

* Kompatibilní rozpouštědla pro rekonstituci:

- 0,9% (9 mg/ml) roztok chloridu sodného na injekci
- voda pro injekci⁽¹⁾
- 5% glukóza

⁽¹⁾ Maximální doporučený objem vody pro injekci na 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 mohou být dále ředěny na požadovaný objem (např. 50 ml na 150 ml) jedním z následujících kompatibilních rozpouštědel:

- 0,9% (9 mg/ml) roztok chloridu sodného na injekci
- 5% glukóza

Pouze k jednorázovému podání. Nepoužitý roztok zlikvidujte.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

HEATON k.s.
140 00 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

15/671/08-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. 11. 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 11. 7. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 4. 2024