

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Piperacillin/Tazobactam PharmaSwiss 4 g/0,5 g
prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje piperacillinum 4 g (ve formě piperacillinum natriicum) a tazobactamum 0,5 g (ve formě tazobactamum natriicum).
Jedna injekční lahvička prášku pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku obsahuje 9,4 mmol (216 mg) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku.
Popis přípravku: bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Piperacilin/tazobaktam je indikován k léčbě středně závažných až závažných systémových a/nebo lokálních bakteriálních infekcí, u kterých byly zjištěny betalaktamázu produkující bakterie nebo jsou suspektní, jako například:

Dospělí/dospívající a starší pacienti

- nozokomiální pneumonie
- komplikované infekce močových cest (včetně pyelonefritidy)
- intraabdominální infekce
- infekce kůže a měkkých tkání
- bakteriální infekce u neutropenických dospělých.

Děti (2 - 12 let)

Bakteriální infekce u neutropenických dětí.

Je třeba dbát na oficiální doporučení pro adekvátní používání antibakteriálních přípravků.

4.2 Dávkování a způsob podání

Piperacilin/tazobaktam lze podávat pomalou intravenózní injekcí (trvajícím nejméně 3 až 5 minut) nebo pomalou intravenózní infuzí (doba podání infuze více než 20 až 30 minut).

Rekonstituovaný roztok má být použit jen tehdy, pokud je čirý a bez částic. Pokyny k rekonstituci viz bod 6.6.

Léčba smíšených infekcí, způsobených organizmy citlivými na piperacilin a organizmy produkujícími betalaktamázu citlivými na kombinaci piperacilin/tazobaktam, obecně nevyžaduje přidání dalšího antibiotika.

U pacientů s nozokomiální pneumonií a u infekcí neutropenických pacientů lze kombinaci piperacilin/tazobaktam použít spolu s aminoglykosidem. Pokud je použití aminoglykosidu v kombinaci s piperacilin/tazobaktamem potřebné, musí se jak kombinace piperacilin/tazobaktam, tak aminoglykosid použít v plných terapeutických dávkách.

Neutropenickým pacientům s projevy infekce (např. horečka) je zapotřebí podat okamžitou empirickou antibiotickou léčbu ještě před získáním laboratorních výsledků.

Dospělí a děti nad 12 let s normální funkcí ledvin

Obvyklé dávkování piperacilin/tazobaktamu u dospělých a dětí nad 12 let je 4000/500 mg podávaných každých 8 hodin.

Celková denní dávka piperacilin/tazobaktamu závisí na závažnosti a lokalizaci infekce, přičemž se může pohybovat od dávky piperacilin/tazobaktamu 2000/250 mg do dávky piperacilin/tazobaktamu 4000/500 mg podávané každých 6 až 8 hodin.

Při neutropenii je doporučená dávka piperacilin/tazobaktamu 4000/500 mg podávaná každých 6 hodin v kombinaci s aminoglykosidem.

Starší pacienti s normální funkcí ledvin

Piperacilin/tazobaktam lze používat ve stejných dávkách jako u dospělých s výjimkou případů poruchy funkce ledvin (viz níže):

Renální insuficience u dospělých, starších pacientů a dětí (vážících více než 40 kg), kteří jsou léčeni dávkou pro dospělé:

U pacientů s renální insuficiencí má být intravenózní dávka upravena podle stupně aktuálního postižení ledvin. Doporučené denní dávky jsou následující:

Clearance kreatininu (ml/min)	Doporučená dávka piperacilin/tazobaktamu	
	Celková	Jednotlivé dávky
20 - 80	12/1,5 g/den	4000/500 mg každých 8 hodin
< 20	8/1 g/den	4000/500 mg každých 12 hodin

U pacientů na hemodialýze je maximální denní dávka piperacilin/tazobaktamu 8 g/1 g. Jelikož hemodialýzou se odstraní 30-50% piperacilinu za 4 hodiny, je třeba podat dodatečnou dávku 2000/250 mg piperacilin/tazobaktamu po každé dialýze.

U pacientů se selháním ledvin a insuficiencí jater poskytnou dodatečné údaje pro úpravu dávky výsledky měření sérových hladin piperacilin/tazobaktamu.

Děti ve věku 2 - 12 let s normální funkcí ledvin

Piperacilin/tazobaktam se doporučuje pouze k léčbě dětí s neutropenií.

Neutropenie

U dětí vážících méně než 40 kg má být dávka upravena na 90 mg/kg (80 mg piperacilinu/10 mg tazobaktamu), podávaných každých 6 hodin v kombinaci s aminoglykosidem, přičemž nesmí přesáhnout dávku 4000/250 mg piperacilinu/tazobaktamu každých 6 hodin.

Renální insuficience u dětí ve věku 2 - 12 let (nebo vážících méně než 40 kg)

U dětí s renální insuficiencí má být intravenózní dávka upravena podle stupně aktuálního postižení ledvin následovně:

Clearance kreatininu (ml/min)	Doporučené dávkování piperacilin/tazobaktamu	Frekvence	Maximální denní dávka
≥40	Úprava dávkování není potřebná		
20 - 39	90 mg (piperacilin/tazobaktam 80/10 mg) /kg	každých 8 hodin	12/1,5 g/den
< 20	90 mg (piperacilin/tazobaktam 80/10 mg) /kg	každých 12 hodin	8/1 g/den

U dětí na hemodialýze vážících <50 kg je doporučena dávka 45 mg/kg (40 mg piperacilinu/5 mg tazobaktamu) každých 8 hodin.

Výše uvedené úpravy dávkování jsou pouze přibližné. Každý pacient musí být pečlivě sledován s ohledem na projevy lékové toxicity. Dávka léku a interval jeho podávání by podle toho měly být upraveny.

Děti do 2 let

Použití piperacilin/tazobaktamu se u dětí do 2 let s ohledem na nedostatek údajů o bezpečnosti nedoporučuje.

Porucha funkce jater

Úprava dávky není nutná.

Trvání léčby

Trvání léčby se má řídit závažností infekce, klinickým průběhem a výsledky bakteriologického vyšetření pacienta.

Při akutních infekcích má léčba piperacilin/tazobaktamem trvat ještě 48 hodin po odeznění klinických příznaků nebo horečky.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na piperacilin nebo jiná betalaktamová antibiotika a na tazobaktam nebo jiný inhibitor betalaktamázy.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

U pacientů léčených peniciliny včetně kombinace piperacilin/tazobaktam byly hlášeny závažné a příležitostně fatální hypersenzitivní reakce (anafylaktické/anafylaktoidní, včetně šoku). Tyto reakce jsou pravděpodobnější u osob s polyvalentní alergií v anamnéze.

Byly hlášeny případy pacientů s hypersenzitivitou na penicilin v anamnéze, u kterých se při léčbě cefalosporinem vyskytly závažné reakce. Pokud se během léčby kombinací piperacilin/tazobaktam objeví alergická reakce, má být antibiotikum vysazeno. Těžké hypersenzitivní reakce mohou vyžadovat podání adrenalinu a další život zachraňující opatření.

Před zahájením léčby kombinací piperacilin/tazobaktam je nutno provést důkladné vyšetření týkající se dosavadních hypersenzitivních reakcí na peniciliny, cefalosporiny a další alergeny.

V případě těžkého, přetrvávajícího průjmu musí být vzata v potaz možnost antibiotiky navozené, život ohrožující pseudomembranózní kolitidy. K nástupu symptomů pseudomembranózní kolitidy může dojít během antibakteriální léčby nebo i po ní. Kombinaci piperacilin/tazobaktam je tudíž nutno v takových případech ihned vysadit a zahájit vhodnou léčbu.

Opatření

Může se vyskytnout neutropenie a leukopenie, zvláště během déletrvající léčby. Proto je nutno provádět pravidelné hodnocení kompletního krevního obrazu.

Během dlouhodobé léčby se doporučuje provádět pravidelné vyšetření funkcí orgánových systémů, včetně funkce ledvin a jater.

U některých pacientů léčených betalaktamovými antibiotiky se vyskytly projevy krvácení. Tyto reakce byly někdy doprovázeny abnormalitami koagulačních testů, například doby srážlivosti, agregace krevních destiček a protrombinového času, přičemž se s větší pravděpodobností vyskytnou u pacientů se selháním ledvin. Dojde-li k výskytu projevů krvácení, je třeba léčbu antibiotiky přerušit a zahájit vhodnou terapii.

Je třeba pamatovat na možnost výskytu rezistentních organizmů, které mohou způsobit superinfekce, a to zejména při dlouhodobé léčbě. K detekci jakékoli významné superinfekce může být nezbytné následné mikrobiologické vyšetření. Pokud se superinfekce vyskytne, je třeba přijmout příslušná opatření.

Pokud se intravenózně podávají vyšší než doporučené dávky, může se u pacientů vyskytnout neuromuskulární excitabilita nebo křeče.

Tento léčivý přípravek obsahuje 2,4 mmol (54 mg) sodíku na gram piperacilinu, s čímž je třeba počítat u pacientů dodržujících dietu s kontrolovaným obsahem sodíku.

U pacientů s nízkou rezervou draslíku nebo u pacientů zároveň léčených léky snižujícími hladinu draslíku, se může vyskytnout hypokalémie; u takových pacientů je nutno provádět pravidelná stanovení elektrolytů. Je možné pozorovat mírné zvýšení parametrů jaterních funkcí.

Léčba piperacilinem byla u pacientů s cystickou fibrózou doprovázena zvýšenou incidencí horečky a vyrážky (viz také bod 4.8).

Dokud nebudou k dispozici další zkušenosti, neměla by se kombinace piperacilin/tazobaktam používat u dětí, které netrpí neutropenií.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce s probenecidem

Současné podávání probenecidu a kombinace piperacilin/tazobaktam vedlo k delšímu poločasu a nižší renální clearance jak piperacilinu, tak tazobaktamu. Maximální plazmatické koncentrace obou léčiv však nejsou ovlivněny.

Interakce s antibiotiky

U zdravých dospělých s normální funkcí ledvin nebyly pozorovány žádné klinicky významné nežádoucí farmakokinetické interakce s tobramycinem nebo vankomycinem.

Clearance tobramycinu a gentamycinu byla zvýšena u pacientů s těžkou dysfunkcí ledvin, kteří užívali kombinaci piperacilin/tazobaktam. U těchto pacientů se nesmí piperacilin/tazobaktam podávat současně s tobramycinem a gentamicinem.

Informace týkající se podávání kombinace piperacilin/tazobaktam s aminoglykosidy naleznete v bodě 6.2.

Interakce s antikoagulancii

Při současném podávání heparinu, perorálních antikoagulancií a jiných léčiv, která mohou mít vliv na systém srážení krve včetně funkce trombocytů, je nutno provádět příslušné testy srážlivosti krve častěji a je nutné pravidelné sledování.

Interakce s vekuroniem

Pokud se piperacilin používá současně s vekuroniem, vede to k prodloužení neuromuskulární blokády navozené vekuroniem. V důsledku podobného mechanismu účinku se předpokládá, že neuromuskulární blokáda navozená kterýmkoli z nedepolarizujících periferních myorelaxancií by mohla být za přítomnosti piperacilinu prodloužena. To je nutno vzít v úvahu při použití kombinace piperacilin/tazobaktam v perioperačním období.

Interakce s methotrexátem

Piperacilin může snižovat vylučování methotrexátu. Sérové hladiny methotrexátu je proto třeba u pacientů léčených methotrexátem sledovat.

Interakce s výsledky laboratorních testů

Podání kombinace piperacilin/tazobaktam může vést k falešně pozitivní reakci na glukózu v moči při použití metody redukce mědi. Doporučuje se používat testy založené na enzymové glukózo-oxidázové reakci.

Byly hlášeny případy pozitivních výsledků při použití testu Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA u pacientů léčených injekční kombinací piperacilin/tazobaktam, u kterých bylo následně zjištěno, že infekcí *Aspergilem* netrpí. U testu Bio-Rad Laboratories Platelia byly hlášeny zkřížené reakce s neaspergilovými polysacharidy a polyfuranózami. Proto mají být pozitivní výsledky testů u pacientů léčených kombinací piperacilin/tazobaktam interpretovány opatrně a mají být potvrzeny jinými diagnostickými metodami.

4.6 Těhotenství a kojení

Nejsou k dispozici žádné adekvátní, dobře kontrolované studie u těhotných žen s kombinací piperacilin/tazobaktam ani s piperacilinem nebo tazobaktamem samotným. Piperacilin a tazobaktam prostupují placentou. Kombinace piperacilin/tazobaktam se má v těhotenství používat pouze pokud je to jasně indikováno.

Piperacilin se v nízkých koncentracích vylučuje do mateřského mléka. Koncentrace tazobaktamu v lidském mateřském mléce nebyly studovány. Není znám vliv těchto látek na kojene dítě. Kojící ženy by měly být léčeny pouze pokud je to jasně indikováno. U kojence se může vyskytnout průjem a mykotické infekce sliznic, stejně jako senzitivizace.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

Mohou se však vyskytnout nežádoucí účinky (viz také bod 4.8), které mohou mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle četnosti následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $\leq 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $\leq 1/1\ 000$); velmi vzácné ($\leq 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou průjem, nauzea, zvracení a vyrážka; každý z těchto nežádoucích účinků se vyskytuje s četností $\geq 1\%$, ale $\leq 10\%$.

Orgánový systém	Četnost výskytu	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Méně časté	Kandidová superinfekce
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté	Leukopenie, neutropenie, trombocytopenie
	Vzácné	Anémie, krvácivé projevy (včetně purpury, epistaxe, prodloužení doby krvácení), eosinofilie, hemolytická anémie
	Velmi vzácné	Agranulocytóza, pozitivní přímý Coombsův test, pancytopenie, prodloužený parciální tromboplastinový čas, prodloužený protrombinový čas, trombocytóza
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Reakce z přecitlivělosti
	Vzácné	Anafylaxe /anaphylaktoidní reakce (včetně šoku)
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi vzácné	Hypalbuminémie, hypoglykémie, hypoproteinémie, hypokalémie
Poruchy nervového systému	Méně časté	Bolest hlavy, nespavost
	Vzácné	Svalová slabost, halucinace, křeče
Cévní poruchy	Méně časté	Hypotenze, flebitida, thromboflebitida
	Vzácné	Návaly horka/zrudnutí
Gastrointestinální poruchy	Časté	Průjem, nauzea, zvracení
	Méně časté	Zácpa, dyspepsie, žloutenka, stomatitida
	Vzácné	Bolest břicha, pseudomembranózní kolitida, sucho v ústech
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Zvýšená hladina alanin aminotransferázy, zvýšená hladina aspartat aminotransferázy
	Vzácné	Zvýšená hladina bilirubinu, zvýšená hladina sérové alkalické fosfatázy, zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy, hepatitida

Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Vyrážka, včetně makulopapulózní vyrážky
	Méně časté	Svědění, kopřivka, erytém
	Vzácné	Bulózní dermatitida, erytema multiforme, zvýšené pocení, ekzém, exantém
	Velmi vzácné	Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Vzácné	Artralgie, myalgie
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Zvýšená hladina kreatininu v krvi
	Vzácné	Intersticiální nefritida, selhání ledvin
	Velmi vzácné	Zvýšená hladina močoviny v krvi
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Méně časté	Horečka, reakce v místě aplikace injekce
	Vzácné	Ztuhlost, únava, otok

Podání vysokých dávek betalaktamů, zejména u pacientů s renální insuficiencí, může vést k encefalopatiím (změna stavu vědomí, myoklonus a křeče).

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

4.9 Předávkování

Příznaky

Po uvedení na trh byly hlášeny případy předávkování kombinací piperacilin/tazobaktam. Většina těchto příhod, projevujících se nauzeou, zvracením a průjmy, byla také hlášena při obvykle doporučeném dávkování. Pokud jsou intravenózně podány vyšší než doporučené dávky, může se u pacientů vyskytnout neuromuskulární excitabilita nebo křeče (zejména při selhání ledvin).

Léčba intoxikace

V případě předávkování musí být léčba kombinací piperacilin/tazobaktam ukončena.

Žádné specifické antidotum není známo.

Léčba má být podpůrná a symptomatická podle klinického stavu pacienta. V naléhavých případech jsou indikována všechna opatření intenzivní péče, jako při předávkování piperacilinem.

Nadměrné sérové koncentrace piperacilinu nebo tazobaktamu lze snížit hemodialýzou, ale nejsou významně snižovány peritoneální dialýzou (více podrobností viz bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kombinace penicilinů, včetně inhibitorů betalaktamáz.
ATC kód: J01CR05

Mechanismus účinku

Piperacilin, širokospektré, polosyntetické penicilinové antibiotikum, účinné proti mnoha grampozitivním a gramnegativním aerobním a anaerobním bakteriím, vykazuje baktericidní aktivitu prostřednictvím inhibice syntézy jak septa, tak buněčné stěny. Tazobaktam, sulfon kyseliny triazolymethylpenicilanové, je silným inhibitorem mnoha betalaktamáz, zejména plazmidy kódovaných enzymů, které obvykle způsobují rezistenci na peniciliny a cefalosporiny, včetně cefalosporinů třetí generace. Přítomnost tazobaktamu v kombinaci piperacilin/tazobaktam zesiluje a rozšiřuje antibiotické spektrum piperacilinu tak, že zahrnuje mnoho bakterií tvořících betalaktamázu, které jsou obvykle na něj a na další betalaktamová antibiotika rezistentní. Kombinace piperacilin/tazobaktam reprezentuje vlastnosti jak širokospektrého antibiotika, tak inhibitoru betalaktamázy.

Poměr PK/PD

Doba, za kterou plazmatická koncentrace piperacilinu v infikovaném organismu překročí MIC ($T > MIC$), je nejspolehlivějším ukazatelem jeho účinnosti.

Mechanismus rezistence

Přítomnost tazobaktamu rozšiřuje spektrum aktivity piperacilinu tak, že zahrnuje mikroorganismy, které by jinak byly v důsledku tvorby betalaktamázy na piperacilin a ostatní betalaktamová antibiotika rezistentní.

In vitro vyšetření prokázala, že schopnost tazobaktamu indukovat betalaktamázu typu I je s ohledem na gramnegativní bakterie nevýznamná.

In vitro studie prokázaly synergický účinek kombinace piperacilin/tazobaktam a aminoglykosidů proti *Pseudomonas aeruginosa* a dalším bakteriím, včetně kmenů tvořících betalaktamázu.

Hraniční hodnoty (breakpoints)

Hraniční hodnoty minimální inhibiční koncentrace (MIC) rozlišující citlivé, středně citlivé a rezistentní organismy byly definovány následovně:

EUCAST klinické hraniční hodnoty MIC 2008 (verze 1.2):

Patogen	Druhově specifické hraniční hodnoty (S</R>) (Pro účely testování citlivosti je koncentrace tazobaktamu 4 mg/l.)
<i>Enterobacteriaceae</i>	8/16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16/16
Gramnegativní a grampozitivní anaeroby	8/16
<i>Staphylococcus</i>	
Methicilin – citlivé kmeny	S
Methicilin – rezistentní kmeny	R
Druhově nespecifické hraniční hodnoty	4/16

Prevalence získané rezistence se u vybraných druhů může lišit podle geografické oblasti a v čase, přičemž je žádoucí mít k dispozici místní informace o rezistenci, zejména při léčbě závažných infekcí. Pokud je to potřeba, doporučuje se obrátit se na odborníka v případech, kdy lokální výskyt rezistence je takový, že účinnost tohoto přípravku je u některých infekcí sporná.

Obvykle citlivé druhy

Grampozitivní aeroby

Brevibacterium spp.
Enterococcus faecalis
Listeria monocytogenes
Staphylococcus spp., citlivý vůči methicilinu
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptokoky skupiny B
*Streptococcus spp.**

Gramnegativní aeroby

Moraxella catarrhalis
Citrobacter koseri
*Haemophilus influenzae**
Haemophilus spp.
Proteus mirabilis
Salmonella spp.
Shigella spp.

Grampozitivní anaeroby

Clostridium spp.
Eubacterium spp.
Peptococcus spp.
Peptostreptococcus spp.

Gramnegativní anaeroby

*Bacteroides fragilis**
Bacteroides fragilis jako skupina
Fusobacterium spp.
Porphyromonas spp.
*Prevotella spp.**

Druhy, u nichž může být problém s rezistencí

Grampozitivní aeroby

Staphylococcus aureus, citlivý vůči methicilinu
Staphylococcus epidermis, citlivý vůči methicilinu
Enterococcus avium (\$)
Enterococcus faecium (+ \$)
Propionibacterium acnes (\$)
Viridující streptokoky

Gramnegativní aeroby

Actinobacter spp. (+ \$)
Burkholderia cepacia
Citrobacter freundii
Enterobacter spp.
Escherichia coli *
Klebsiella spp.
Proteus, indol-pozitivní
Pseudomonas aeruginosa *
Pseudomonas spp. *
Pseudomonas stutzeri \$
Serratia spp.

Gramnegativní anaeroby

Bacteroides spp. *

Trvale rezistentní organizmy

Grampozitivní aeroby

Corynebacterium jeikeium
Staphylococcus spp., rezistentní vůči methicilinu

Gramnegativní aeroby

Legionella spp.
Stenotrophomonas maltophilia +\$

Ostatní

Mycoplasma spp.
Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Legionella spp.

* klinická účinnost proti této bakterii byla prokázána u registrovaných indikací.

\$ druhy vykazující přirozenou střední citlivost.

+ druhy, u kterých byla v jedné nebo více oblastech/zemích/regionech EU pozorována vysoká míra rezistence (více než 50 %).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Maximálních plazmatických koncentrací piperacilinu a tazobaktamu je dosaženo ihned po dokončení intravenózní injekce nebo infuze.

Dosažené plazmatické hladiny piperacilinu při podání s tazobaktamem jsou podobné plazmatickým hladinám dosahovaným při podání ekvivalentních dávek piperacilinu samotného.

V dávkovém rozmezí kombinace piperacilin/tazobaktam 2000/250 mg až 4000/500 mg je větší než doporučení (přibližně o 28%) nárůst plazmatických hladin piperacilinu a tazobaktamu při zvyšující se dávce.

Jak piperacilin, tak tazobaktam jsou z 20 až 30 % navázány na plazmatické proteiny. Vazba na proteiny jak piperacilinu, tak tazobaktam není přítomností druhé látky ovlivněna. Vazba metabolitu tazobaktamu na proteiny je zanedbatelná.

Piperacilin/tazobaktam se rozsáhle distribuuje do tkání a tělesných tekutin, včetně střevní sliznice, žlučníku, plic, žluči a kostí.

Biotransformace

Piperacilin se z malé části metabolizuje na mikrobiologicky aktivní desethylmetabolit. Tazobaktam se metabolizuje na jediný metabolit, u něž bylo zjištěno, že je mikrobiologicky inaktivní.

Eliminace

Piperacilin a tazobaktam se vylučují ledvinami glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Piperacilin se vylučuje rychle v nezměněné formě, přičemž v moči se objeví 68 % podané dávky. Tazobaktam a jeho metabolit se eliminují převážně renální exkrecí, přičemž 80 % podané dávky se objeví v nezměněné formě a zbytek jako jediný metabolit. Piperacilin, tazobaktam a desethylpiperacilin se rovněž vylučují do žluči.

Po jednorázovém nebo opakovaném podání piperacilin/tazobaktamu zdravým subjektům se plazmatický poločas piperacilinu a tazobaktamu pohyboval v rozmezí od 0,7 do 1,2 hodin a nebyl dávkou nebo trváním infuze ovlivněn. Eliminační poločasy piperacilinu i tazobaktamu se prodlužují se snižující se renální clearance.

Tazobaktam žádné významné změny farmakokinetiky piperacilinu nezpůsobuje. Zdá se, že piperacilin snižuje rychlost eliminace tazobaktamu.

Porucha funkce ledvin

Piperacilin a tazobaktam jsou hemodialyzovatelné: 31 % (piperacilin) a 39 % (tazobaktam) podané dávky se odfiltruje. Při peritoneální dialýze se v dialyzační tekutině nalezne 5 % podaného piperacilinu a 12 % podaného tazobaktamu. Pacientům léčeným chronickou ambulantní peritoneální dialýzou má být podána stejná dávka jako nedialyzovaným pacientům s těžkou renální insuficiencí.

Porucha funkce jater

Plazmatické koncentrace piperacilinu a tazobaktamu jsou u pacientů s poruchou funkce jater prodlouženy. Biologický poločas piperacilinu a tazobaktamu se v porovnání se zdravými subjekty u pacientů s jaterní cirhózou zvyšuje přibližně o 25 % resp. o 18 %. U pacientů s poruchou funkce jater však úprava dávky není nutná.

Pediatričtí pacienti

Farmakokinetika piperacilin/tazobaktamu byla studována u pediatrických pacientů s intraabdominálními infekcemi a s dalšími infekcemi.

V každé věkové skupině byla renální frakce eliminace piperacilinu a tazobaktamu přibližně 70% resp. 80 %, stejně jako u dospělých.

Střední hodnoty farmakokinetických parametrů piperacilin/tazobaktamu pediatrických pacientů u různých věkových skupin:

Věková skupina	Piperacilin		Tazobaktam	
	Biologický poločas	Clearance (ml/min/kg)	Poločas	Clearance (ml/min/kg)
2 - 5 let	0,7	5,5	0,8	5,5
6 - 12 let	0,7	5,9	0,9	6,2

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Ve studii fertility/časného embryonálního vývoje provedené s piperacilin/tazobaktamem byly hlášeny nežádoucí účinky (zmenšení velikosti vrhu, zvýšení počtu plodů s opožděnou osifikací a se změnami žeber) pouze po i.p. podání dávky toxické pro mateřský organizmus potkanů. Plodnost F1 generace a embryonální vývoj F2 generace nebyly narušeny. Studie embryo-fetálního vývoje na potkanech neprokázaly teratogenní účinky po i.v. podání. Po i.p. podání potkanovi byl porušený peri/postnatální vývoj (snížená hmotnost plodu, zvýšená mortalita mláďat, zvýšený počet narozených mrtvých plodů) souběžně s toxicitou pro matku.

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.

Vždy, když se kombinace piperacilin/tazobaktam používá současně s jiným antibiotikem (např. s aminoglykosidy), musí být léčiva podána odděleně. Mísení piperacilin/tazobaktamu s aminoglykosidy *in vitro* může vést k významné inaktivaci aminoglykosidu.

Piperacilin/tazobactam nemá být mísen s jinými léky v injekční stříkačce nebo infuzní lahvi, pokud není stanovena kompatibilita.

Piperacillin/tazobactam má být podáván infuzním setem odděleně od ostatních léků, pokud není stanovena kompatibilita.

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

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

Piperacilin/tazobaktam se nemá přidávat do krevních produktů nebo do hydrolyzátů albuminu.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřený přípravek: 2 roky

Po rekonstituci

Po rekonstituci byla chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím prokázána na dobu 24 hodin při uchovávání v chladničce při 2-8° C.

Po rekonstituci a naředění

Po rekonstituci a naředění byla chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím prokázána na dobu 48 hodin při uchovávání v chladničce při 2-8° C.

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 by tato doba neměla být delší než 24 hodin při 2-8 ° C, pokud rekonstituce/ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Podmínky uchovávání rekonstituovaného/naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

50 ml injekční lahvička ze skla typu II s bromobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým/polypropylenovým flip-off uzávěrem.

Velikost balení: 10 x 1 lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pokyny pro rekonstituci

Intravenózní injekce:

Jedna injekční lahvička přípravku Piperacillin/Tazobactam PharmaSwiss 4 g/0,5 g se má rekonstituovat s 20 ml jednoho z následujících rozpouštědel:

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

Míchejte krouživým pohybem do rozpuštění. Intravenózní injekce se má podávat alespoň 3 až 5 minut.

Intravenózní infuze:

Jedna injekční lahvička přípravku Piperacillin/Tazobactam PharmaSwiss 4 g/0,5 g se má rekonstituovat s 20 ml jednoho z výše uvedených rozpouštědel.

Rekonstituovaný roztok se má dále ředit v minimálně 50 ml některého z roztoků používaných k rekonstituci (maximálně 50 ml, pokud je ředěn sterilní vodou na injekci) nebo v 5% roztoku dextrózy.

Pouze k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý roztok zlikvidujte.

Rekonstituce/ředění se má provádět za aseptických podmínek. Roztok se má před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje částice a zda není zabarven. Roztok se má použít pouze pokud je čirý a neobsahuje částice.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c, 170 00 Praha 7, Česká republika

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

Reg.č.: 15/759/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

13.10.2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

13.10.2010