

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tebranic 2 g/0,25 g prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku

Tebranic 4 g/0,5 g prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Tebranic 2 g/0,25 g:

Jedna lahvička obsahuje piperacillinum natricum odpovídající piperacillinum 2 g a tazobactamum natricum odpovídající tazobactamum 0,25 g.

Obsah sodíku na injekční lahvičku je 4,7 mmol (odpovídá 108 mg).

Tebranic 4 g/0,5 g:

Jedna lahvička obsahuje piperacillinum natricum odpovídající piperacillinum 4 g a tazobactamum natricum odpovídající tazobactamum 0,5 g.

Obsah sodíku na lahvičku je 9,4 mmol (odpovídá 216 mg).

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku.

Bílý až téměř bílý prášek.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

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

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 až 12 let)

Bakteriální infekce u neutropenických dětí.

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

## 4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Tebranic lze podávat pomalou intravenózní injekcí (trvajícím alespoň 3 až 5 minut) nebo pomalou intravenózní infuzí (trvajícím 20 až 30 minut).

Pokyny k rekonstituci viz bod 6.2 a 6.6.

Léčba smíšených infekcí způsobených organismy citlivými na piperacilin a organismy produkujícími betalaktamázu citlivými na kombinaci piperacilin/tazobaktam obecně nevyžadují přidání dalšího antibiotika.

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

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

### Dospělí a děti starší než 12 let s normální funkcí ledvin

Obvyklé dávkování u dospělých a dětí starších než 12 let je 4,5 g přípravku Tebranic (4 g piperacilinu/0,5 g tazobaktamu) podávaných každých 8 hodin.

Celková denní dávka přípravku Tebranic závisí na závažnosti a lokalizaci infekce, přičemž se může pohybovat od 2,25 g (2 g piperacilinu/0,25 g tazobaktamu) do 4,5 g (4 g piperacilinu/0,5 g tazobaktamu) podávaných každých 6 až 8 hodin.

Při neutropenii je doporučená dávka přípravku Tebranic 4,5 g (4 g piperacilinu/0,5 g tazobaktamu) podávaných každých 6 hodin v kombinaci s aminoglykosidem.

### Starší pacienti s normální funkcí ledvin

Tebranic lze používat ve stejných dávkách jako u dospělých s výjimkou případů poruchy funkce ledvin (viz dále):

### Nedostatečnost ledvin u dospělých, starších pacientů a dětí (s tělesnou hmotností větší než 40 kg), kterým se podává dávka jako u dospělých

U pacientů s nedostatečností ledvin musí být intravenózní dávka upravena podle stupně aktuálního postižení ledvin. Doporučené denní dávky jsou následující:

Clearance kreatininu (ml/min)	Doporučená dávka piperacilinu/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 piperacilinu/tazobaktamu 8 g/1 g. Dále, jelikož hemodialýza odstraňuje 30% až 50 % piperacilinu za 4 hodiny, je nutno po každé hemodialyzační kůře podat dodatečnou dávku 2 g/0,25 g piperacilinu/tazobaktamu.

U pacientů se selháním ledvin a nedostatečností jater poskytnou dodatečné údaje pro úpravu dávky měření sérových hladin piperacilinu/tazobaktamu.

#### Děti ve věku 2 až 12 let s normální funkcí ledvin

Přípravek Tebranic se doporučuje pouze k léčbě dětí s neutropenií.

#### *Neutropenie*

U dětí s tělesnou hmotností menší než 40 kg musí být dávka upravena na 90 mg/kg (80 mg piperacilin/10 mg tazobaktam), podávaných každých 6 hodin, v kombinaci s aminoglykosidem, přičemž nesmí přesáhnout dávku piperacilinu/tazobaktamu 4,5 g (4 g piperacilinu/0,5 g tazobaktamu) každých 6 hodin.

#### Nedostatečnost ledvin u dětí ve věku 2 až 12 let (nebo vážících méně než 40 kg)

**U dětí s nedostatečností ledvin musí být intravenózní dávka upravena podle stupně aktuálního postižení ledvin následovně:**

Clearance kreatininu (ml/min)	Doporučená dávka piperacilinu/tazobaktamu	Frekvence	Maximální denní dávka
>40	Úprava dávky 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 s tělesnou hmotností < 50 kg je doporučená dávka 45 mg (40 mg piperacilin/5 mg tazobaktam)/kg každých 8 hodin.

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

### Děti mladší než 2 roky:

Použití přípravku Tebranic se u dětí mladších než 2 roky s ohledem na nedostatek údajů o bezpečnosti nedoporučuje.

### Porucha funkce jater

Úprava dávky není potřebná.

### Trvání léčby

Trvání léčby se musí podřídit závažnosti infekce a průběhu klinického a bakteriologického stavu pacienta.

Při akutních infekcích musí léčba přípravkem Tebranic trvat 48 hodin po vymizení klinických symptomů nebo horečky.

## **4.3 Kontraindikace**

Pacienti, u nichž se v minulosti objevila hypersenzitivita na účinné látky, nebo na jiná betalaktamová antibiotika (jako jsou peniciliny a cefalosporiny) nebo na kteroukoliv z pomocných látek.

## **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 těžké reakce. Pokud se během léčby kombinací piperacilin/tazobaktam objeví alergická reakce, musí 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 úvahu možnost antibiotiky navozené, život ohrožující pseudomembranózní kolitidy. K nástupu symptomů pseudomembranózní kolitidy může dojít během antibakteriální léčby nebo 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 vyšetřování úplného krevního obrazu.

Během dlouhodobé léčby se doporučuje pravidelné vyšetřování funkcí orgánových systémů, včetně ledvinných a jaterních.

U některých pacientů léčených betalaktamovými antibiotiky se vyskytly projevy krvácení. Tyto reakce byly někdy doprovázeny abnormalitami koagulačních testů, jako je čas srážení, agregace destiček a protrombinový čas, přičemž se s větší pravděpodobností vyskytnou u pacientů se selháním ledvin. Pokud se vyskytnou projevy krvácení, musí být toto antibiotikum vysazeno a zahájena příslušná léčba.

Je nutno mít na mysli možnost výskytu rezistentních organismů, které mohou způsobit superinfekce, a to zejména při dlouhodobé léčbě. K detekci jakékoli významné superinfekce může být potřebné mikrobiologické následné pozorování. Pokud se superinfekce vyskytne, je nutno přijmout příslušná opatření.

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

Přípravek Tebranic 2 g/0,25 g obsahuje 4,7 mmol (odpovídá 108 mg) sodíku na injekční lahvičku s práškem pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku.

Přípravek Tebranic 4 g/0,5 g obsahuje 9,4 mmol (odpovídá 216 mg) sodíku na lahvičku s práškem pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku.

To je nutno vzít v úvahu u pacientů s řízenou sodíkovou dietou.

U pacientů s nízkými rezervami draslíku nebo u pacientů zároveň léčených léky snižujícími hladiny draslíku se může vyskytnout hypokalémie. U takových pacientů je nutno provádět pravidelná stanovení elektrolytů. Je možné pozorovat mírné zvýšení 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, nesmí 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 poločasů a nižší renální clearance jak piperacilinu, tak tazobaktamu. Maximální plazmatické koncentrace žádného z 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 u pacientů s těžkou dysfunkcí ledvin, kteří užívali kombinaci piperacilin/tazobaktam, zvýšena. 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 nutno provádět 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 nutno u pacientů léčených methotrexátem sledovat.

#### Interakce s výsledky laboratorních testů

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

Byly hlášeny případy pozitivních výsledků testů využívajících enzymového imunologického stanovení pomocí testu Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA u pacientů léčených injekcí kombinace piperacilin/tazobaktam, u kterých bylo následně zjištěno, že nejsou infikováni rodem *Aspergillus*. U testů využívajících enzymového imunologického stanovení aspergillu pomocí přípravku Bio-Rad Laboratories Platelia byly hlášeny zkřížené reakce s neaspergillovými polysacharidy a polyfuranózy. Proto musí být pozitivní výsledky testů u pacientů léčených kombinací piperacilin/tazobaktam interpretovány opatrně a musí být potvrzeny jinými diagnostickými metodami.

## **4.6 Těhotenství a kojení**

### **Těhotenství**

Nejsou k dispozici žádné adekvátní, dobře kontrolované studie na těhotných ženách s kombinací piperacilin/tazobaktam ani s piperacilinem nebo tazobaktamem samotnými. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Piperacilin a tazobaktam

prostupují placentou. Kombinace piperacilin/tazobaktam se smí v těhotenství používat pouze pokud je to jednoznačně indikováno.

## Kojení

Piperacilin se v nízkých koncentracích vylučuje do mateřského mléka. Koncentrace tazobaktamu v lidském mateřském mléce nebyly studovány. Není znám vliv na kojené dítě. Kojící ženy smějí být léčeny pouze pokud je to jednoznačně indikováno. U kojence se může vyskytnout průjem a mykotické infekce sliznic, stejně jako senzibilizace.

### 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	Časté ( $>1/100$ , $<1/10$ )	Méně časté ( $>1/1\ 000$ , $<1/100$ )	Vzácné ( $>1/10\ 000$ , $<1/1\ 000$ )	Velmi vzácné ( $<1/10\ 000$ ), včetně ojedinělých hlášení
<b>Infekce a infestace:</b>		kandidové superinfekce		
<b>Poruchy krve a lymfatického systému:</b>		leukopenie, neutropenie, trombocytopenie	anémie, krvácivé projevy (včetně purpury, epistaxe, prodloužení času krvácení) eosinofilie, hemolytická anémie	agranulocytóza, pozitivní Coombsův přímý test, pancytopenie, prodloužený parciální tromboplastinový čas, prodloužený protrombinový čas, trombocytóza
<b>Poruchy imunitního systému:</b>		hypersenzitivní reakce	anafylaxe/anafylaktoidní reakce (včetně šoku)	

<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>				hypoalbuminémie, hypoglykémie, hypoproteinémie, hypokalémie
<b>Poruchy nervového systému</b>		bolesti hlavy, nespavost	svalová slabost, halucinace, křeče	
<b>Cévní poruchy</b>		hypotenze, flebitida, tromboflebitida	zarudnutí	
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	průjem, nauzea, zvracení	zácpa, dyspepsie, žloutenka, stomatitida	bolesti břicha, pseudomembranózní kolitida, sucho v ústech	
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>		zvýšení alanin-aminotransferázy, zvýšení aspartát-aminotransferázy	zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení gamaglutamyltransferázy, bilirubinémie, hepatitida	
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	vyrážka, včetně makulopapulární vyrážky	svědění, kopřivka, erytém	bulózní dermatitida, erythema multiforme, zvýšené pocení, exantém, ekzém	Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>			artralgie, myalgie	
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>		zvýšení kreatininu v krvi	intersticiální nefritida, selhání ledvin	zvýšení močovinnového dusíku v krvi
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		horečka, reakce v místě injekce	ztuhlost, únava, edém	

Podání vysokých dávek betalaktamů, zejména pacientům s nedostatečností ledvin, může vést k encefalopatiím (změny vědomí, myoklonus a křeče).

Léčba piperacilinem byla u pacientů s cystickou fibrózou spojena se zvýšenou incidencí horečky a vyrážky.

#### 4.9 Předávkování

##### Symptomy

Po uvedení na trh byly hlášeny případy předávkování kombinací piperacilin/tazobaktam. Většina těchto příhod zahrnujících nauzeu, zvracení a průjem byla rovněž hlášena při obvyklém doporučeném dávkování. Pokud se intravenózně podají vyšší než doporučené dávky (zejména při selhání ledvin), může se u pacientů vyskytnout neuromuskulární excitabilita nebo křeče.

## Léčba předávkování

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

Žádné specifické antidotum není známo.

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

Nadměrné sérové koncentrace buď piperacilinu nebo tazobaktamu se sníží hemodialýzou (více podrobností viz bod 5.2).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: kombinace penicilinů, včetně inhibitorů betalaktamázy  
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 plasmidy kódovaných enzymů, které obvykle vyvolávají rezistenci na peniciliny a cefalosporiny, včetně cefalosporinů třetí generace. Přítomnost tazobaktamu ve formulaci piperacilin/tazobaktam zesiluje a rozšiřuje antibiotické spektrum piperacilinu tak, že zahrnuje mnoho bakterií tvořících betalaktamázu, které jsou obvykle na něj a další betalaktamová antibiotika rezistentní. Kombinace piperacilin/tazobaktam tak tedy spojuje vlastnosti širokospektrého antibiotika a inhibitoru betalaktamázy.

#### Poměr PK/PD

Podobně jako u ostatních betalaktamových antibiotik, doba za kterou plazmatická koncentrace piperacilinu v infikovaném organismu překročí MIC ( $\%T > MIC$ ), je nejlepším ukazatelem účinnosti.

#### Mechanismus rezistence

Přítomnost tazobaktamu rozšiřuje spektrum aktivity piperacilinu tak, že zahrnuje mikroorganismy, které by jinak, v důsledku tvorby betalaktamázy, byly 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

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

EUCAST hraniční hodnoty minimální inhibiční koncentrace 2008 (verze 1.2):

Pro účely testování citlivosti je koncentrace tazobaktamu 4 mg/L.

Pathogeny	Hraniční koncentrace související s druhem (S</R>)
Enterobacteriaceae	8/16
Pseudomonas	16/16
Gram-negativní and Gram-positivní anaeroby	8/16
Druhově nespecifické hraniční hodnoty	4/16

*Citlivost streptokoků je odvozená od jejich citlivosti na penicilin. Citlivost stafylokoků je odvozena od jejich citlivosti na oxacilin.*

### Citlivost

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 léčení těžkých infekcí. Podle potřeby je nutno se obrátit na odborníka pokud je místní prevalence rezistence takového druhu, že využitelnost přípravku přinejmenším u některých typů infekcí je sporná.

---

### **Obvykle citlivé druhy**

#### Aeroby, grampozitivní:

*Enterococcus faecalis*

*Listeria monocytogenes*

*Staphylococcus aureus* (methicilin-senzitivní)

*Coagulasa-negativní staphylococci* (methicilin-senzitivní)

*Streptococcus agalctiae*

*Streptococcus pneumoniae*\*(penicilin-senzitivní)

*Streptococcus pyogenes*\* a další beta-hemolytické streptokoky

---

#### Aeroby, gramnegativní:

*Citrobacter koseri*

*Haemophilus influenzae*\*

*Haemophilus spp.*

*Moraxella catarrhalis*

*Proteus mirabilis*

---

---

Anaeroby, grampozitivní:

*Clostridium spp.*

*Eubacterium spp.*

*Peptococcus spp.*

*Peptostreptococcus spp.*

Anaeroby, gramnegativní:

*Bacteroides fragilis* \*

*Bacteroides fragilis* group

*Fusobacterium spp.*

*Porphyromonas spp.*

*Prevotella spp.* \*

---

**Druhy, u kterých může být rezistence problémem**

---

Aeroby, grampozitivní:

*Enterococcus avium* §

*Enterococcus faecium* +§

*Propionibacterium acnes* §

*Streptococcus pneumoniae*\*(penicilin- středně senzitivní)

*Viridans streptococci*

Aeroby, gramnegativní:

*Acinetobacter species* +§

*Burkholderia cepacia*

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter spp.*

*Escherichia coli*\*

*Klebsiella spp.*

*Proteus, indol pozitivní*

*Pseudomonas aeruginosa* \*

*Pseudomonas spp.* \*

*Pseudomonas stutzeri* §

*Serratia spp.*

Anaeroby, gramnegativní:

*Bacteroides spp.* \*

---

**Dědičně rezistentní organismy**

Aeroby, grampozitivní:

*Corynebacterium jeikeium*

*Staphylococcus aureus* (methicilin-rezistentní)

*Coagulasa-negativní staphylococci* (methicilin-rezistentní)

*Streptococcus pneumoniae* (penicilin rezistentní)

Aeroby, gramnegativní

*Legionella spp.*

*Stenotrophomonas maltophilia* +§

---

\* Klinická účinnost proti této bakterii byla v registrovaných indikacích prokázána.

§ druhy vykazující přirozenou střední citlivost

+ druhy, u kterých byl v jedné nebo více oblastech/zemích/regionech EU pozorován vysoký stupeň rezistence (více než 50 %)

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Distribuce

Maximálních plazmatických koncentrací piperacilinu a tazobaktamu se dosáhne ihned po dokončení intravenózní infuze nebo injekce.

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 proporcionalní (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 sloučeniny ovlivněna. Vazba metabolitu tazobaktamu na proteiny je zanedbatelná.

Piperacilin a tazobaktam jsou rozsáhle distribuovány 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 jako nezměněné léčivo, přičemž v moči se objeví 68 % podané dávky. Tazobaktam a jeho metabolit se eliminují převážně renální exkrecí, přičemž 80 % podané dávky se objeví jako nezměněné léčivo a zbytek jako jediný metabolit. Piperacilin, tazobaktam a desethylpiperacilin se rovněž vylučují do žluči.

Po jednotlivé nebo po opakovaných dávkách kombinace piperacilin/tazobaktam zdravým subjektům se plazmatické poločasy piperacilinu a tazobaktamu pohybovaly od 0,7 do 1,2 hodin, přičemž nebyly dávkou nebo trváním infuze ovlivněny. Eliminační poločasy jak piperacilinu, tak tazobaktamu se prodlužují se snižující se renální clearance.

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

### Porucha renálních funkcí

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 ambulanti peritoneální dialýzou musí být podána stejná dávka jako nedialyzovaným pacientům s těžkou nedostatečností ledvin.

### **Porucha jaterních funkcí**

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

### **Pediatričtí pacienti**

Farmakokinetika piperacilinu/tazobaktamu byla studována u pediatrických pacientů s intraabdominálními infekcemi a s jinými druhy infekcí.

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

Střední hodnoty farmakokinetických parametrů piperacilinu/tazobaktamu u pediatrických pacientů u různých věkových skupin.

<b>Věková skupina</b>	<b>Piperacilin</b>		<b>Tazobaktam</b>	
	<b>Biologický poločas</b>	<b>Clearance (ml/min/kg)</b>	<b>Biologický poločas</b>	<b>Clearance (ml/min/kg)</b>
2 až 5 let	0,7	5,5	0,8	5,5
6 až 12 let	0,7	5,9	0,9	6,2

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Předklinické údaje založené na konvenčních studiích toxicity po opakovaném podání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro lidi. Studie karcinogenity nebyly s piperacilinem/tazobaktamem provedeny.

Studie plodnosti provedené s piperacilinem/tazobaktamem zjistily snížení velikosti vrhu a zvětšení počtu plodů s opožděnou osifikací a změny počtu žeber po i.p. podání laboratorním potkanům. Plodnost generace F1 a embryonální vývoj generace F2 nebyly narušeny. Studie teratogenity na laboratorních potkanech neukázala teratogenní účinky po i.v. podání. U laboratorních potkanů byly při dávkách toxických pro matku pozorovány účinky na embryonální vývoj. Peri/postnatální vývoj byl u laboratorních potkanů po i.p. podání narušen (snížení hmotnosti plodu, nárůst mortality mláďat, nárůst počtu mrtvě narozených 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 s výjimkou přípravků uvedených v bodu 6.6.

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

Piperacilin/tazobactam se nesmí mísit s dalšími přípravky v injekční stříkačce nebo infuzní lahvi, pokud nebude stanovena kompatibilita.

Tebranic se musí podávat infuzní soupravou odděleně od všech dalších léčiv, ledaže by byla prokázána kompatibilita.

V důsledku chemické nestability se kombinace piperacilin/tazobaktam nesmí používat v roztocích, které obsahují hydrogenuhličitán sodný.

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

Kombinace piperacilin/tazobaktam se nesmí přidávat do krevních přípravků nebo hydrolyzátů albuminu.

### 6.3 Doba použitelnosti

#### Neotevřený přípravek:

2 roky

#### Po rekonstituci (a naředění):

Rekonstituovaný a/nebo naředěný přípravek Tebranic se musí použít ihned.

Z mikrobiologického hlediska se musí po otevření přípravek použít ihned.

Nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Neotevřený přípravek: Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Podmínky uchovávání rekonstituovaného/naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

## 6.5 Druh obalu a velikost balení

*Tebranic 2 g/0,25 g prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku:*

30 ml průhledné skleněné injekční lahvičky s šedou brombutylovou pryžovou zátkou a fialovým PP/Al flip-off uzávěrem.

Velikosti balení: 1 a 12 injekčních lahviček v krabici.

*Tebranic 4 g/0,5 g prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku:*

48 ml průhledné skleněné injekční lahvičky s šedou brombutylovou pryžovou zátkou a červeným PP/Al flip-off uzávěrem.

Velikosti balení: 1 a 12 injekčních lahviček v krabici.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

### Pokyny k rekonstituci

Pro intravenózní injekci:

Jednu injekční lahvičku přípravku Tebranic 2 g/0,25 g je nutno rekonstituovat 10 ml jednoho z následujících roztoků. Jednu injekční lahvičku přípravku Tebranic 4 g/0,5 g je nutno rekonstituovat 20 ml jednoho z následujících roztoků:

- voda na injekci;
- 0,9% roztok chloridu sodného (9 mg/ml)
- 5% roztok glukosy (50 mg/ml);
- 5% roztok glukosy (50 mg/ml) v 0,9% roztoku chloridu sodného (9 mg/ml).

Lehce protřepávejte do rozpuštění. Intravenózní injekci je nutno podávat alespoň 3 až 5 minut.

Pro intravenózní infuzi:

Jednu injekční lahvičku přípravku Tebranic 2 g/0,25 g je nutno rekonstituovat 10 ml jednoho z výše uvedených roztoků. Jednu injekční lahvičku přípravku Tebranic 4 g/0,5 g je nutno rekonstituovat 20 ml jednoho z výše uvedených roztoků.

Rekonstituovaný roztok lze dále naředit na celkový objem od 50 ml do 100 ml pomocí jednoho z roztoků určených pro rekonstituci, nebo pomocí dextransu 60 mg/ml (6%) v roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Intravenózní infuzi je nutno podávat alespoň 20 až 30 minut.

Pouze k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý roztok zlikvidujte.

Rekonstituci/naředění je nutno provést za aseptických podmínek. Roztok musí být před podáním vizuálně zkontrolován na výskyt částic a změnu zbarvení. Roztok lze použít pouze pokud je čirý a prostý částic.

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

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

C Tebranic 2 g/0,25 g prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku: 15/856/09-  
C Tebranic 4 g/0,5 g prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku: 15/857/09-

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

9.12.2009

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

9.12.2009