

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Piperacillin/Tazobactam Kabi 2 g/0,25 g
prášok na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 2 g piperacilínu (vo forme sodnej soli) a 0,25 g tazobaktámu (vo forme sodnej soli).

Jedna injekčná liekovka prášku na infúzny roztok obsahuje 4,9 mmol (112 mg) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok.
Biely až takmer biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Piperacilín/tazobaktám je indikovaný na liečbu nasledujúcich infekcií u dospelých a detí starších ako 2 roky (pozri časti 4.2 a 5.1):

Dospelí a dospievajúci

- Závažná pneumónia vrátane pneumónie získanej v nemocnici a ventilátorovej pneumónie
- Komplikované infekcie močových ciest (vrátane pyelonefritídy)
- Komplikované intraabdominálne infekcie
- Komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív (vrátane infekcií diabetickej nohy)

Liečba pacientov s bakteriémiou, ktorá sa vyskytuje v súvislosti, alebo sa predpokladá v súvislosti s ktoroukoľvek z infekcií uvedených vyššie.

Piperacilín/tazobaktám sa môže použiť pri liečbe neutropenických pacientov s horúčkou s podozrením na bakteriálnu infekciu.

Poznámka: Použitie pri bakteriémii spôsobenej *E. coli* a *K. pneumoniae* (necitlivými na ceftriaxón) produkujúcimi širokospektrálnu beta-laktamázu s rozšíreným spektrom (extended-spectrum beta-lactamase, ESBL) sa u dospelých pacientov neodporúča, pozri časť 5.1.

Deti vo veku 2 až 12 rokov

- Komplikované intraabdominálne infekcie

Piperacilín/tazobaktám sa môže použiť pri liečbe neutropenických detí s horúčkou s podozrením na bakteriálnu infekciu.

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne usmernenia týkajúce sa správneho používania antibiotík.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávka a frekvencia podávania Piperacillin/Tazobactam Kabi závisia od závažnosti a miesta infekcie a očakávaných patogénov.

Dospelí a dospelievajúci pacienti

Infekcie

Zvyčajná dávka je 4 g piperacilínu/0,5 g tazobaktámu podávaná každých 8 hodín.

Odporúčaná dávka pre neutropenických pacientov s nozokomiálnou pneumóniou a bakteriálnymi infekciami je 4 g piperacilínu/0,5 g tazobaktámu podávaná každých 6 hodín. Tento režim sa môže tiež použiť v liečbe pacientov s inými indikovanými infekciami, najmä ak sú závažné.

Nasledujúca tabuľka uvádza frekvenciu liečby a odporúčanú dávku pre dospelých a dospelievajúcich pacientov podľa indikácie alebo stavu:

Frekvencia liečby	Piperacilín/tazobaktám 4 g/0,5 g
Každých 6 hodín	Závažná pneumónia
	Neutropenickí dospelí pacienti s horúčkou s podozrením na bakteriálnu infekciu
Každých 8 hodín	Komplikované infekcie močových ciest (vrátane pyelonefritídy)
	Komplikované intraabdominálne infekcie
	Infekcie kože a mäkkých tkanív (vrátane infekcií diabetickej nohy)

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Intravenózna dávka sa má upraviť podľa stupňa aktuálnej poruchy funkcie obličiek nasledovne (u každého pacienta sa musia starostlivo sledovať prejavy toxicity liečiv a podľa toho sa má upraviť dávka lieku a interval podávania):

Klírens kreatinínu (ml/min)	Piperacilín/tazobaktám (odporúčaná dávka)
> 40	Nie je potrebná žiadna úprava dávky
20 - 40	Odporúčaná maximálna dávka: 4 g/0,5 g každých 8 hodín
< 20	Odporúčaná maximálna dávka: 4 g/0,5 g každých 12 hodín

Pacientom podstupujúcim hemodialýzu sa má podať jedna dodatočná dávka piperacilínu/tazobaktámu 2 g/0,25 g, ktorá má nasledovať po každom dialyzačnom intervale, pretože hemodialýzou sa odstráni 30 – 50 % piperacilínu počas 4 hodín.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

U starších pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo hodnotami klírensu kreatinínu nad 40 ml/min nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Pediatrická populácia (vo veku 2 – 12 rokov)

Infekcie

Nasledujúca tabuľka uvádza frekvenciu liečby a dávku podľa telesnej hmotnosti pre pediatrických pacientov vo veku 2 – 12 rokov podľa indikácie alebo stavu:

Dávka podľa hmotnosti a frekvencia liečby	Indikácia / stav
80 mg piperacilínu / 10 mg tazobaktámu na kg telesnej hmotnosti / každých 6 hodín	Neutropenické deti s horúčkou spôsobenou predpokladanou bakteriálnou infekciou*
100 mg piperacilínu / 12,5 mg tazobaktámu na kg telesnej hmotnosti / každých 8 hodín	Komplikované intraabdominálne infekcie*

*Nesmie presiahnuť maximum 4 g/0,5 g na dávku počas 30 minút.

Porucha funkcie obličiek

Intravenózna dávka sa má upraviť podľa stupňa aktuálnej poruchy funkcie obličiek nasledovne (u každého pacienta sa musia starostlivo sledovať prejavy toxicity liečiv a podľa toho sa má upraviť dávka lieku a interval podávania):

Klírens kreatinínu (ml/min)	Piperacilín/tazobaktám (odporúčaná dávka)
> 50	Nie je potrebná žiadna úprava dávky
≤ 50	70 mg piperacilínu / 8,75 mg tazobaktámu / kg každých 8 hodín

Deťom podstupujúcim hemodialýzu sa má podať jedna dodatočná dávka 40 mg piperacilínu/5 mg tazobaktámu na kg telesnej hmotnosti, ktorá má nasledovať po každom dialyzačnom intervale.

Deti mladšie ako 2 roky

Bezpečnosť a účinnosť piperacilínu/tazobaktámu sa u detí vo veku 0 – 2 roky nestanovila. K dispozícii nie sú žiadne údaje z kontrolovaných klinických štúdií.

Dĺžka trvania liečby

Zvyčajná dĺžka trvania liečby pre väčšinu indikácií je v rozmedzí 5 – 14 dní. Dĺžka trvania liečby sa však má riadiť závažnosťou infekcie, patogénom (patogénmi), klinickou a baktériologickou odpoveďou pacienta na liečbu.

Spôsob podávania

Piperacillin/Tazobactam Kabi 2 g/0,25 g sa podáva intravenóznou infúziou (počas 30 minút).

Pokyny na rekonštitúciu/riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá, akékoľvek iné penicilínové antibiotiká alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Anamnéza závažnej akútnej alergickej reakcie na akékoľvek iné betalaktámové liečivá (napr. cefalosporíny, monobaktámy alebo karbapenémy).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri výbere piperacilínu/tazobaktámu na liečbu jednotlivých pacientov sa má vziať do úvahy vhodnosť použitia širokospektrálneho semisyntetického penicilínu založená na faktoroch ako sú závažnosť infekcie a prevalencia rezistencie na iné vhodné antibiotiká.

Pred začatím liečby liekom Piperacillin/Tazobactam Kabi je potrebné starostlivo zistiť anamnézu predchádzajúcich hypersenzitívnych reakcií na penicilíny, iné betalaktámové liečivá (napr. cefalosporíny, monobaktámy alebo karbapenémy) alebo iné alergény. U pacientov liečených penicilínmi vrátane piperacilínu/tazobaktámu sa hlásili závažné a príležitostne fatálne hypersenzitívne reakcie (anafylaktické/anafylaktoidné reakcie [vrátane šoku]). Tieto reakcie sa s väčšou pravdepodobnosťou vyskytujú u osôb s precitlivosťou na viaceré alergény v anamnéze. Závažné hypersenzitívne reakcie si vyžadujú vysadenie antibiotika a môže byť potrebné podanie adrenalínu a prijatie ďalších urgentných opatrení.

Piperacilín/tazobaktám môže spôsobiť závažné kožné nežiaduce reakcie, ako sú Stevensov–Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi a akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (pozri časť 4.8). Ak sa u pacientov objaví kožná vyrážka, majú byť starostlivo sledovaní a podávanie piperacilínu/tazobaktámu je nevyhnutné ukončiť, ak sa lézie rozširujú.

Pseudomembranózna kolitída vyvolaná antibiotikami sa môže prejavovať závažnou pretrvávajúcou hnačkou, ktorá môže byť život ohrozujúca. Príznaky pseudomembranózneho kolitídy sa môžu vyskytnúť počas antibiotickej liečby alebo po nej. V týchto prípadoch sa má podávanie lieku Piperacillin/Tazobactam Kabi ukončiť.

Liečba liekom Piperacillin/Tazobactam Kabi môže viesť k vzniku rezistentných organizmov, ktoré môžu spôsobiť superinfekciu.

U niektorých pacientov liečených betalaktámovými antibiotikami sa objavili prejavy krvácania. Tieto reakcie sa niekedy spájali s abnormalitami vo výsledkoch koagulačných testov ako napríklad času zrážania, agregácie trombocytov a protrombínového času a vyskytujú sa s väčšou pravdepodobnosťou u pacientov so zlyhaním obličiek. Ak sa objavia prejavy krvácania, liečba antibiotikom sa má ukončiť a má sa začať vhodná liečba.

Hemofagocytová lymfohistiocytóza (HLH)

U pacientov liečených piperacilínom/tazobaktámom boli hlásené prípady HLH, často po liečbe dlhšej ako 10 dní. HLH je život ohrozujúci syndróm patologickej imunitnej aktivácie charakterizovanej klinickými prejavmi a príznakmi rozsiahleho systémového zápalu (napr. horúčka, hepatosplenomegália, hypetriglyceridémia, hypofibrinogénia, zvýšenie sérového feritínu, cytopénia a hemofagocytóza). Pacienti, u ktorých sa objavia skoré prejavy patologickej imunitnej aktivácie, musia byť okamžite vyšetrení. Ak sa stanoví diagnóza HLH, liečba piperacilínom/tazobaktámom sa má ukončiť.

Môže sa vyskytnúť leukopénia a neutropénia, predovšetkým počas dlhodobej liečby; preto sa má pravidelne vyhodnocovať hematopoetická funkcia.

Podobne ako pri liečbe inými penicilínmi sa môžu pri podávaní vysokých dávok vyskytnúť neurologické komplikácie vo forme záchvatov kŕčov, predovšetkým u pacientov s poruchou funkciou obličiek (pozri časť 4.8).

Hypokaliémia sa môže vyskytnúť u pacientov s nízkou hladinou draslíka alebo u pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky, ktoré môžu znížiť hladiny draslíka. U týchto pacientov sa odporúča pravidelné sledovanie elektrolytov.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov podstupujúcich hemodialýzu sa má piperacilín/tazobaktám používať s opatrnosťou vzhľadom na jeho potenciálnu nefrotoxicitu (pozri časť 4.8). Podľa stupňa poruchy funkcie obličiek sa majú upraviť intravenózne dávky a intervaly podávania (pozri časť 4.2).

V sekundárnej analýze s použitím údajov z veľkého multicentrického, randomizovaného kontrolovaného klinického skúšania, kde sa skúmala glomerulárna filtrácia (glomerular filtration rate, GFR) po podaní

často používaných antibiotík u kriticky chorých pacientov, sa použitie piperacilínu/tazobaktámu spájalo s nižšou mierou reverzibilného zlepšenia GFR, v porovnaní s inými antibiotikami. Táto sekundárna analýza dospela k záveru, že piperacilín/tazobaktám bol u týchto pacientov príčinou oneskorenej obnovy funkcie obličiek.

Kombinované použitie piperacilínu/tazobaktámu a vankomycínu sa môže spájať so zvýšeným výskytom akútneho poškodenia obličiek (pozri časť 4.5).

Tento liek obsahuje 112 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 5,6 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu. Má sa to vziať do úvahy u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nedepolarizujúce myorelaxanciá

Keď sa piperacilín podáva súbežne s vekuróniom dochádza k predĺženiu neuromuskulárnej blokády spôsobenej vekuróniom. Vzhľadom na ich podobný mechanizmus účinku sa očakáva, že neuromuskulárna blokáda spôsobená akýmkoľvek nedepolarizujúcimi myorelaxanciami sa môže predĺžiť v prítomnosti piperacilínu.

Antikoagulanciá

Pri súčasnom podávaní heparínu, perorálnych antikoagulancií a iných liečiv, ktoré môžu mať vplyv na koagulačný systém krvi vrátane funkcie trombocytov, sa majú častejšie vykonávať vhodné koagulačné testy a majú sa pravidelne kontrolovať.

Metotrexát

Piperacilín môže znížiť vylučovanie metotrexátu; preto, aby sa predišlo toxicite liečiva, majú sa u pacientov sledovať hladiny metotrexátu v sére.

Probenecid

Podobne ako pri iných penicilínoch, súbežné podávanie probenecidu a piperacilínu/tazobaktámu spôsobuje predĺženie biologického polčasu a zníženie renálneho klírensu piperacilínu aj tazobaktámu, napriek tomu maximálne plazmatické koncentrácie ani jedného z liečiv však nie sú ovplyvnené.

Aminoglykozidy

Piperacilín, buď samotný alebo s tazobaktámom, významne neovplyvnil farmakokinetiku tobramycínu u osôb s normálnou funkciou obličiek a s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek. Farmakokinetika piperacilínu, tazobaktámu a M1 metabolitu taktiež nebola významne ovplyvnená podávaním tobramycínu.

Inaktivácia tobramycínu a gentamicínu piperacilínom sa preukázala u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek.

Informácie týkajúce sa podávania piperacilínu/tazobaktámu s aminoglykozidmi nájdete v častiach 6.2 a 6.6.

Vankomycín

Štúdie poukázali na zvýšený výskyt akútneho poškodenia obličiek u pacientov, ktorým sa súbežne podávali piperacilín/tazobaktám a vankomycín v porovnaní s podávaním samotného vankomycínu (pozri časť 4.4).

V niektorých z týchto štúdií sa zaznamenalo, že táto interakcia závisí od dávky vankomycínu.

Medzi piperacilínom/tazobaktámom a vankomycínom sa nezaznamenali žiadne farmakokinetické interakcie.

Účinky na laboratórne testy

Podobne ako pri iných penicilínoch, neenzymatické metódy merania glukózy v moči môžu viesť k falošne pozitívnym výsledkom. Počas liečby liekom Piperacillin/Tazobactam Kabi sa preto odporúča enzymatické meranie glukózy v moči.

Mnoho chemických metód merania proteínov v moči môže viesť k falošne pozitívnym výsledkom. Meranie proteínov močovými testovacími prúžkami nie je ovplyvnené.

Priamy Coombsov test môže byť pozitívny.

U pacientov liečených liekom Piperacillin/Tazobactam Kabi môžu testy Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA viesť k falošne pozitívnym výsledkom. Boli hlásené skrížené reakcie medzi non-aspergilovými polysacharidmi a polyfuranózami a testom Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA.

U pacientov liečených liekom Piperacillin/Tazobactam Kabi sa majú pozitívne výsledky analytických testov uvedených vyššie potvrdiť inými diagnostickými metódami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití piperacilínu/tazobaktámu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali vývinovú toxicitu, ale nepreukázali teratogenitu pri dávkach toxických pre matku (pozri časť 5.3).

Piperacilín a tazobaktám prechádzajú cez placentu. Piperacilín/tazobaktám sa má používať počas gravidity len v prípade, ak je to jednoznačne indikované, t.j. iba ak očakávaný prínos preváži možné riziká pre gravidnú ženu a plod.

Dojčenie

Piperacilín sa vylučuje v nízkych koncentráciách do materského mlieka. Koncentrácie tazobaktámu sa v materskom mlieku nesledovali. Ženy, ktoré dojčia sa majú liečiť iba vtedy, keď očakávaný prínos preváži možné riziká pre ženu a dieťa.

Fertilita

Štúdia fertility na potkanoch nepreukázala žiadny účinok na fertilitu a párenie po intraperitoneálnom podaní tazobaktámu alebo kombinácie piperacilínu/tazobaktámu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie týkajúce sa účinku na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou je hnačka (vyskytujúca sa u 1 z 10 pacientov).

Pseudomembranózna kolitída a toxická epidermálna nekrolýza, ktoré patria medzi najzávažnejšie nežiaduce reakcie, sa vyskytujú u 1 až 10 pacientov z 10 000. Frekvencie výskytu pancytopenie, anafylaktického šoku a Stevensovho-Johnsonovho syndrómu sa zo súčasných dostupných údajov nedajú odhadnúť.

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie podľa triedy orgánových systémov a podľa preferovaného pojmu MedDRA. V každej skupine frekvencií sú nežiaduce účinky uvedené v poradí

podľa klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy		kandidová infekcia*		pseudomembránová kolitída	
Poruchy krvi a lymfatického systému		trombocytopénia, anémia*	leukopénia	agranulocytóza	pancytopénia*, neutropénia, hemolytická anémia*, trombocytóza*, eozinofília*
Poruchy imunitného systému					anafylaktoidný šok*, anafylaktický šok*, anafylaktoidná reakcia*, anafylaktická reakcia*, hypersenzitivita*
Poruchy metabolizmu a výživy			hypokaliémia		
Psychické poruchy		nespavosť			delírium*
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy	záchvat kŕčov*		
Poruchy ciev			hypotenzia, flebitída, tromboflebitída, začervenanie		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				krvácanie z nosa	eozinofilná pneumónia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka	bolesť brucha, vracanie, zápcha, nauzea, dyspepsia		stomatitída	
Poruchy pečene a žlčových ciest					hepatitída*, žltáčka
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka, pruritus	multiformný erytém*, urtikária, makulo-papulózna vyrážka*	toxická epidermálna nekrolýza*	Stevensov-Johnsonov syndróm*, exfoliatívna dermatitída, lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS)*, akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP)*, bulózna dermatitída, purpura
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			artralgia, myalgia		
Poruchy obličiek a močových ciest					zlyhanie obličiek, tubulointersticiálna nefritída*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		horúčka, reakcia v mieste podania injekcie	zimnica		

Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy, zvýšenie hladiny aspartátaminotransferázy, zníženie celkovej hladiny proteínov, zníženie hladiny albumínu v krvi, pozitívny výsledok priameho Coombsovho testu, zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi, zvýšenie hladiny alkalickej fosfatázy v krvi, zvýšenie hladiny močoviny v krvi, predĺženie aktivovaného parciálneho tromboplastínového času	zníženie hladiny glukózy v krvi, zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi, predĺženie protrombínového času		predĺženie času krvácania, zvýšenie hladiny gamaglutamyltransferázy
---	--	--	--	--	---

*Nežiaduca lieková reakcia identifikovaná po uvedení lieku na trh

Liečba piperacilínom u pacientov s cystickou fibrózou sa spája so zvýšeným výskytom horúčky a vyrážok.

Skupinové účinky betalaktámových antibiotík

Betalaktámové antibiotiká vrátane piperacilínu/tazobaktámu môžu viesť k prejavom encefalopatie a záchvatom kŕčov (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady predávkovania piperacilínom/tazobaktámom. Väčšina týchto zaznamenaných udalostí, vrátane nauzei, vracania a hnačky, bola tiež hlásená pri zvyčajnej odporúčanej dávke. U pacientov sa môže vyskytnúť neuromuskulárna dráždivosť alebo záchvaty kŕčov pri intravenóznom podávaní dávok vyšších ako sú odporúčané dávky (najmä v prítomnosti zlyhania obličiek).

Liečba

V prípade predávkovania sa má liečba piperacilínom/tazobaktámom ukončiť. Nie je známe žiadne špecifické antidotum.

Liečba má byť podporná a symptomatická podľa klinického obrazu pacienta.

Nadmerné koncentrácie piperacilínu alebo tazobaktámu v sére sa môžu znížiť hemodialýzou (pozri časť 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibiotiká na systémové použitie, kombinácie penicilínov vrátane inhibítorov betalaktamáz. ATC kód: J01CR05

Mechanizmus účinku

Piperacilín, širokospektrálny semisyntetický penicilín vykazuje baktericídnu aktivitu inhibíciou syntézy septa a bunkovej steny.

Tazobaktám, betalaktám štrukturálne podobný penicilínom, je inhibítorom mnohých betalaktamáz, ktoré zvyčajne spôsobujú rezistenciu na penicilíny a cefalosporíny, ale neinhibuje AmpC enzýmy alebo metalobetalaktamázy. Tazobaktám rozširuje antibiotické spektrum piperacilínu tak, aby zahŕňalo mnohé baktérie produkujúce betalaktamázy, ktoré získali rezistenciu na samotný piperacilín.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Hlavným farmakodynamickým určujúcim faktorom účinnosti piperacilínu je čas nad minimálnou inhibičnou koncentráciou ($T > MIC$).

Mechanizmus rezistencie

Dva hlavné mechanizmy rezistencie na piperacilín/tazobaktám sú:

- Inaktivácia piperacilínovej zložky tými betalaktamázami, ktoré nie sú inhibované tazobaktámom: betalaktamázy molekulárnej triedy B, C a D. Okrem toho, tazobaktám neposkytuje ochranu proti betalaktamázam s rozšíreným spektrom (extended-spectrum beta-lactamase, ESBL) v enzýmových skupinách molekulárnej triedy A a D.
- Zmena proteínov viažucich penicilín (penicillin-binding protein, PBP), čo vedie k zníženiu afinity piperacilínu pre molekulárne ciele v baktériách.

Okrem toho, zmeny v permeabilite bakteriálnej membrány, rovnako ako aj expresia efluxných púmp pre mnohé liečivá, môžu viesť alebo prispieť k bakteriálnej rezistencii na piperacilín/tazobaktám, hlavne u gramnegatívnych baktérií.

Hraničné hodnoty

Klinické hraničné hodnoty MIC podľa EUCAST pre piperacilín/tazobaktám (verzia 10.0, platná od 1.1.2020).

Pre účely testovania citlivosti je koncentrácia tazobaktámu stanovená fixne na 4 mg/l

Patogén	Druhovo závislé hraničné hodnoty ($S \leq R >$), mg/l piperacilínu
<i>Enterobacterales</i> (predtým <i>Enterobacteriaceae</i>)	8/16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$< 0,001/16^1$
Druhy <i>Staphylococcus</i>	-2
Druhy <i>Enterococcus</i>	-3
<i>Streptokoky</i> skupín A, B, C a G	-4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-5

Skupina <i>Streptococcus viridans</i>	-6
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25/0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	-7
Grampozitívne anaeróby (okrem <i>Clostridioides difficile</i>)	8/16
Gramnegatívne anaeróby	8/16
Druhovo nezávislé hraničné hodnoty	4/16

¹ Pre niekoľko liečiv EUCAST doplnila hraničné hodnoty, ktoré kategorizujú prirodzene sa vyskytujúce (wild-type) organizmy (organizmy bez fenotypovo detekovateľných získaných mechanizmov rezistencie na liečivo) ako „Citlivé pri zvýšenej expozícii (I)“ namiesto „Citlivé pri štandardnom dávkovacom režime (S)“. Hraničné hodnoty citlivosti pre tieto kombinácie baktéria-antibiotikum sú uvedené ako arbitrárne "mimo rozsah" $S \leq 0,001$ mg/l.

² Väčšina stafylokokov produkuje penicilínázu a niektoré sú meticilín-rezistentné. Oba mechanizmy ich robia rezistentnými na benzylpenicilín, fenoxymetylpenicilín, ampicilín, amoxicilín, piperacilín a tikarcilín. Stafylokoky, u ktorých sa testom preukáže citlivosť na benzylpenicilín a cefoxitín, môžu byť prehlásené za citlivé na všetky penicilíny. Stafylokoky, u ktorých sa testom preukáže rezistencia na benzylpenicilín, ale aj citlivosť na cefoxitín, sú citlivé na kombinácie s inhibítorom betalaktamázy, izoxazolylpenicilíny (oxacilín, kloxacilín, dikloxacilín a flukloxacilín) a nafcilín. U perorálne podávaných liekov je nutné dbať na dostatočnú expozíciu v mieste infekcie. Stafylokoky, u ktorých sa testom preukáže rezistencia na cefoxitín, sú rezistentné na všetky penicilíny. Kmene *S. saprophyticus* citlivé na ampicilín sú mecA negatívne a citlivé na ampicilín, amoxicilín a piperacilín (bez alebo s inhibítorom beta-laktamázy).

³ Citlivosť na ampicilín, amoxicilín a piperacilín (s a bez inhibítora beta-laktamázy) sa môže odvodiť od ampicilínu. Rezistencia na ampicilín u *E. faecalis* je vzácna (overí sa MIC), je však obvyklá u *E. faecium*.

⁴ Citlivosť streptokokov skupín A, B, C a G na penicilíny je odvodená od citlivosti na benzylpenicilín s výnimkou fenoxymetylpenicilínu a izoxazolylpenicilínov pre streptokoky skupiny B. Streptokoky skupín A, B, C a G nevytvárajú beta-laktamázu. Pridanie inhibítora beta-laktamázy nemá žiadny klinický benefit.

⁵ Na vylúčenie mechanizmu rezistencie na beta-laktámy sa použije disk test s obsahom 1 µg oxacilínu alebo sa vyšetrí MIC benzylpenicilínu. Ak je výsledok skríningu negatívny (zóna inhibície oxacilínu ≥ 20 mm alebo MIC benzylpenicilínu $\leq 0,06$ mg/l) môžu sa bez vyšetrenia citlivosti hlásiť ako citlivé všetky beta-laktámy, u ktorých sú dostupné hraničné hodnoty, vrátane tých, u ktorých je „Poznámka“, s výnimkou cefakloru, ktorý, ak je hlásený, tak ako „Citlivé pri zvýšenej expozícii (I)“. *Streptococcus pneumoniae* nevytvára beta-laktamázu. Pridanie inhibítora beta-laktamázy nemá žiadny klinický benefit. Citlivosť odvodená od ampicilínu (MC alebo priemer zóny).

⁶ U izolátov citlivých na benzylpenicilín môže byť citlivosť odvodená od benzylpenicilínu alebo ampicilínu. U izolátov rezistentných na benzylpenicilín môže byť citlivosť odvodená od ampicilínu.

⁷ Citlivosť sa môže odvodiť od amoxicilín-klavulanovej kyseliny.

Citlivosť

Prevalencia získanej rezistencie sa pre vybrané druhy môže líšiť v závislosti od geografickej polohy a času a lokálne informácie týkajúce sa rezistencie sú potrebné predovšetkým pri liečbe závažných infekcií. Ak je lokálna prevalencia rezistencie taká, že prospešnosť antibiotika je prinajmenšom pri niektorých typoch infekcií sporná, je potrebné sa poradiť s odborníkom.

Zoskupenie relevantných druhov baktérií podľa citlivosti na piperacilín/tazobaktám
BEŽNÉ CITLIVÉ DRUHY
<u>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</u>
<i>Enterococcus faecalis</i> (iba izoláty citlivé na ampicilín alebo penicilín)
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (iba izoláty citlivé na meticilín)
Druhy <i>Staphylococcus</i> , koaguláza-negatívne, (iba izoláty citlivé na meticilín)
<i>Streptococcus agalactiae</i> (streptokoky skupiny B) [†]
<i>Streptococcus pyogenes</i> (streptokoky skupiny A) [†]
<u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<u>Anaeróbne grampozitívne mikroorganizmy</u>
Druhy <i>Clostridium</i>
Druhy <i>Eubacterium</i>
Anaeróbne grampozitívne koky ^{††}
<u>Anaeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u>
Skupina <i>Bacteroides fragilis</i>

Druhy <i>Fusobacterium</i> Druhy <i>Porphyromonas</i> Druhy <i>Prevotella</i>
DRUHY, U KTORÝCH MÔŽE BYŤ PROBLÉMOM ZÍSKANÁ REZISTENCIA
<u>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> [†] Skupina <i>Streptococcus viridans</i> [†]
<u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> Druhy <i>Enterobacter</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> Druhy <i>Providencia</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Druhy <i>Serratia</i>
PRIRODZENÉ REZISTENTNÉ MIKROORGANIZMY
<u>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u> <i>Burkholderia cepacia</i> Druhy <i>Legionella</i> <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Iné mikroorganizmy</u> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
† Streptokoky nevytvárajú beta-laktamázu; rezistencia u týchto mikroorganizmov súvisí so zmenami penicillín viažucích proteínov, a preto citlivé izoláty sú citlivé na samotný piperacilín. Rezistencia na penicilín nebola hlásená u <i>S. pyogenes</i> . †† Vrátane druhov <i>Anaerococcus</i> , <i>Finegoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> a <i>Peptostreptococcus</i> .

Klinické skúšanie Merino (infekcie krvného obehu spôsobené producentmi ESBL)

V publikovanom prospektívnom, randomizovanom klinickom skúšaní non-inferiority s paralelnými skupinami nevedla definitívna (t. j. na základe citlivosti potvrdená *in vitro*) liečba piperacilínom/tazobaktámom v porovnaní s meropenémom k neinferiórnej 30-dňovej mortalite u dospelých pacientov s infekciami krvného obehu spôsobenými *E. coli* alebo *K. pneumoniae* necitlivými na ceftriaxón.

Primárny výsledok mortality po 30 dňoch dosiahlo celkovo 23 zo 187 pacientov (12,3%) randomizovaných na piperacilín/tazobaktám v porovnaní so 7 zo 191 (3,7%) randomizovaných na meropeném (rozdiel v riziku, 8,6 % [jednostranný 97,5 % IS] -∞ až 14,5 %]; P = 0,90 pre non-inferioritu). Rozdiel nespĺnil hranicu non-inferiority 5 %.

Účinky boli v analýze populácie podľa protokolu konzistentné, pričom 18 zo 170 pacientov (10,6 %) spĺňalo primárny výsledok v skupine liečenej piperacilínom/tazobaktámom v porovnaní so 7 zo 186 pacientov (3,8 %) v skupine liečenej meropenémom (rozdiel v riziku 6,8 % [jednostranný 97,5 % IS, -∞ až 12,8 %]; P = 0,76 pre non-inferioritu).

Klinická a mikrobiologická odpoveď (sekundárne výsledky) do 4. dňa nastala u 121 zo 177 pacientov (68,4 %) v skupine liečenej piperacilínom/tazobaktámom v porovnaní so 138 zo 185 (74,6 %) pacientov randomizovaných do skupiny s meropenémom (rozdiel rizika 6,2 % [95 % IS, - 15,5 % až 3,1 %]; $P = 0,19$). V prípade sekundárnych výsledkov boli štatistické testy obojstranné, pričom sa za významnú považovala hodnota $P < 0,05$.

V tomto klinickom skúšaní bola zistená nerovnováha v mortalite medzi skúmanými skupinami. Predpokladalo sa, že úmrtia v skupine liečenej piperacilínom/tazobaktámom súviseli skôr so základnými ochoreniami, než so sprievodnou infekciou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Maximálne koncentrácie piperacilínu/tazobaktámu po podaní dávky 4 g/0,5 g intravenóznou infúziou počas 30 minút sú 298 µg/ml a 34 µg/ml v uvedenom poradí.

Distribúcia

Rozsah väzby oboch liečiv, piperacilínu a tazobaktámu, na plazmatické proteíny je približne 30 %. Väzba piperacilínu alebo tazobaktámu na proteíny nie je vzájomne ovplyvnená prítomnosťou druhého liečiva. Väzba metabolitu tazobaktámu na proteíny je zanedbateľná.

Piperacilín/tazobaktám sa v rozsiahlej miere distribuujú v tkanivách a telových tekutinách vrátane sliznice čreva, žlčníka, pľúc, žlče a kostí. Priemerné tkanivové koncentrácie sú spravidla 50 % až 100 % z koncentrácií, ktoré sú v plazme. U osôb bez zápalu mozgových blán, podobne ako pri iných penicilínoch, je distribúcia do cerebrospinálnej tekutiny nízka.

Biotransformácia

Piperacilín sa metabolizuje na mikrobiologicky menej aktívny dezetylm metabolit. Tazobaktám sa metabolizuje na jediný metabolit, o ktorom sa zistilo, že nie je mikrobiologicky aktívny.

Eliminácia

Piperacilín a tazobaktám sa eliminujú obličkami prostredníctvom glomerulárnej filtrácie a tubulárnej sekrécie.

Piperacilín sa vylučuje rýchlo v nezmenenej forme, pričom 68 % podanej dávky sa vylúči močom. Tazobaktám a jeho metabolit sa vylučujú predovšetkým renálnou exkréciou, pričom 80 % podanej dávky sa vylúči v nezmenenej forme a zvyšok ako jediný metabolit. Piperacilín, tazobaktám a dezetylpiperacilín sa tiež vylučujú do žlče.

Po jednorazovom alebo viacnásobnom podaní piperacilínu/tazobaktámu zdravým osobám plazmatický polčas piperacilínu a tazobaktámu siahal od 0,7 do 1,2 hodiny a nebol ovplyvnený dávkou ani trvaním infúzie. Eliminačné polčasy piperacilínu aj tazobaktámu sa zvyšujú so znížením renálneho klirensu.

Vplyvom tazobaktámu nedochádza k žiadnym významným zmenám vo farmakokinetike piperacilínu. Zdá sa, že piperacilín mierne znižuje klirens tazobaktámu.

Osobitné skupiny pacientov

Biologický polčas piperacilínu sa zvyšuje približne o 25 % a tazobaktámu o 18 % u pacientov s cirhózou pečene v porovnaní so zdravými osobami.

Biologický polčas piperacilínu a tazobaktámu sa zvyšuje so znížením klirensu kreatinínu. Vzostup biologického polčasu je 2-násobný pre piperacilín a 4-násobný pre tazobaktám pri klirensu kreatinínu

nižšom ako 20 ml/min v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek.

Hemodialýzou sa odstráni 30 % až 50 % piperacilínu/tazobaktámu s dodatočnými 5 % dávky tazobaktámu odstránenými ako metabolit tazobaktámu. Peritoneálnou dialýzou sa odstráni približne 6 % a 21 % podanej dávky piperacilínu a tazobaktámu, v uvedenom poradí, pričom až 18 % podanej dávky tazobaktámu sa odstráni ako metabolit tazobaktámu.

Pediatická populácia

Podľa populačnej farmakokinetickej (FK) analýzy bol odhadovaný klírens u pacientov vo veku 9 mesiacov až 12 rokov porovnateľný s klírensom u dospelých s priemernou hodnotou pre populáciu (SE) 5,64 (0,34) ml/min/kg. Odhadovaný klírens piperacilínu je 80 % z tejto hodnoty pre pediatických pacientov vo veku 2 až 9 mesiacov. Priemerná hodnota (SE) distribučného objemu piperacilínu pre populáciu je 0,243 (0,011) l/kg a je nezávislá od veku.

Starší pacienti

Priemerné biologické polčasy piperacilínu a tazobaktámu boli u starších pacientov dlhšie o 32 % a 55 %, v uvedenom poradí, v porovnaní s mladšími osobami. Tento rozdiel môže byť spôsobený vekovo podmienenými zmenami v klírense kreatinínu.

Rasa

Nepozoroval sa žiadny rozdiel vo farmakokinetike piperacilínu a tazobaktámu medzi zdravými dobrovoľníkmi ázijskej (n = 9) a bielej (n = 9) rasy, ktorí dostali jednorazovú dávku 4 g/0,5 g.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdie karcinogenity s piperacilínom/tazobaktámom sa neuskutočnili.

V štúdiu fertility a všeobecnej štúdiu reprodukcie u potkanov po intraperitoneálnom podaní tazobaktámu alebo kombinácie piperacilínu/tazobaktámu bolo hlásené zmenšenie veľkosti vrhu, zvýšenie počtu plodov s oneskorením osifikácie a zmenami rebier, súbežne s materskou toxicitou. Fertilita F1 generácie a embryonálny vývin F2 generácie neboli zhoršené.

V štúdiách teratogenity intravenózne podanie tazobaktámu alebo kombinácie piperacilínu/tazobaktámu myšiam a potkanom viedlo k miernemu zníženiu hmotnosti plodu potkanov pri dávkach toxických pre matku, ale neprekázalo teratogénne účinky.

U potkanov sa po intraperitoneálnom podaní tazobaktámu alebo kombinácie piperacilínu/tazobaktámu pozorovala porucha peri/postnatálneho vývinu (zníženie hmotnosti mláďat, zvýšenie počtu mŕtvonarodených mláďat, zvýšenie mortality mláďat) súbežne s materskou toxicitou.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Žiadne.

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Ak sa piperacilín/tazobaktám používa súbežne s iným antibiotikom (napr. aminoglykozidmi), lieky sa musia podávať oddelene. Miešanie piperacilínu/tazobaktámu s aminoglykozidom *in vitro* môže spôsobiť významnú inaktiváciu aminoglykozidu.

Piperacilín/tazobaktám sa nemá miešať s inými liekmi v injekčnej striekačke alebo infúznej fľaši,

keďže nebola stanovená kompatibilita.

Piperacillin/Tazobactam Kabi sa má podávať infúznou súpravou oddelene od ostatných liekov, pokiaľ nie je dokázaná kompatibilita.

Z dôvodu chemickej nestability sa piperacilín/tazobaktám nemá používať v roztokoch, ktoré obsahujú hydrogenuhličitan sodný.

Ringerov laktátový (Hartmannov) roztok nie je kompatibilný s piperacilínom/tazobaktámom.

Piperacilín/tazobaktám sa nemá pridávať k liekom z krvi alebo hydrolyzátom albumínu.

6.3 Čas použiteľnosti

Sterilný prášok na infúzny roztok v neotvorenom balení: 3 roky.

Rekonštituovaný/zriedený roztok Piperacillin/Tazobactam Kabi: Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite.

Ak sa liek nepoužije okamžite, dĺžka jeho uchovávania v stave pripravenom na použitie a podmienky uchovávania pred použitím sú zodpovednosťou používateľa, pričom by nemali presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, pokiaľ rekonštitúcia/riedenie neprebehli v kontrolovaných a validovaných podmienkach.

Nepoužitý roztok sa má zlikvidovať.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Injekčné liekovky uchovávajúte vo vonkajšom obale.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii/riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Piperacillin/Tazobactam Kabi 2 g/0,25 g:

Injekčná liekovka z bezfarebného skla (typu II) s objemom 15 ml uzatvorená halogénbutylovou gumovou zátkou.

Veľkosť balenia: 1, 5 a 10 injekčných liekoviek.

Injekčná liekovka z bezfarebného skla (typu II) s objemom 50 ml uzatvorená halogénbutylovou gumovou zátkou.

Veľkosť balenia: 1, 5 a 10 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Rekonštitúcia a riedenie sa majú vykonávať za aseptických podmienok. Pred podaním je potrebné roztok vizuálne skontrolovať na prítomnosť častíc a zmenu sfarbenia. Roztok sa má použiť iba vtedy, ak je číry a bez viditeľných častíc.

Intravenózne použitie

Každú injekčnú liekovku rekonštituujte použitím objemu rozpúšťadla uvedeného v tabuľke nižšie pomocou jedného z kompatibilných rozpúšťadiel na rekonštitúciu. Roztok pretrepávajúte, kým sa nerozpustí. Pri nepretržitom pretrepávaní k rekonštitúcii dôjde v priebehu 5 až 10 minút (podrobnosti týkajúce sa zaobchádzania si pozrite nižšie).

Obsah injekčnej liekovky	Objem rozpúšťadla* pridaný do injekčnej liekovky
2 g/0,25 g (2 g piperacilínu a 0,25 g tazobaktámu)	10 ml

*** Kompatibilné rozpúšťadlá na rekonštitúciu:**

- 0,9 % (9 mg/ml) injekčný roztok chloridu sodného
- sterilná voda na injekcie ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Maximálny odporúčaný objem sterilnej vody na injekcie na dávku je 50 ml.

Rekonštituovaný roztok sa musí naliahnúť z injekčnej liekovky pomocou injekčnej striekačky. Po rekonštitúcii podľa návodu poskytnete obsah injekčnej liekovky naliahnutý injekčnou striekačkou vyznačené množstvo piperacilínu a tazobaktámu.

Rekonštituovaný roztok sa môže ďalej riediť na požadovaný objem (napr. 50 ml až 150 ml) jedným z nasledujúcich kompatibilných rozpúšťadiel:

- 0,9 % (9 mg/ml) injekčný roztok chloridu sodného
- 5 % glukóza
- 6 % dextrans v 0,9 % roztoku chloridu sodného

Inkompatibility, pozri časť 6.2.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý roztok zlikvidujte.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Fresenius Kabi s.r.o., Na strži 1702/65, Nusle, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0316/09-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. máj 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. január 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2022