

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Refocil

4 g/0,5 g prášok na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 4 g piperacilínu (vo forme sodnej soli) a 0,5 g tazobaktámu (vo forme sodnej soli).

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá injekčná liekovka Refocilu 4 g/0,5 g obsahuje 9,39 mmol (216 mg) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok.

Biely až sivobiely koláč alebo prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Refocil 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 pľúc spojených s ventilátorom;
- 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 s ktoroukoľvek z vyššie uvedených infekcií alebo existuje podozrenie, že je s ňou spojená.

Refocil sa môže použiť pri liečbe pacientov s neutropéniou s horúčkou s podozrením na bakteriálnu infekciu.

Poznámka: Použitie na bakteriémiu spôsobenú baktériami *E. coli* a *K. pneumoniae* (rezistentnými na ceftriaxón), ktoré produkujú betalaktamázy s rozšíreným spektrom účinnosti (*extended-spectrum beta-lactamases*, ESBL) sa u dospelých pacientov neodporúča, pozri časť 5.1.

Deti vo veku 2 až 12 rokov

- Komplikované intraabdominálne infekcie

Refocil sa môže použiť na liečbu detí s neutropéniou s horúčkou, u ktorej existuje podozrenie, že je spôsobená bakteriálnou infekciou.

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávka a frekvencia podávania Refocilu závisia od závažnosti a lokalizácie infekcie a očakávaných patogénov.

Dospelí a dospievajúci pacienti

Infekcie

Zvyčajná dávka je 4 g piperacilínu/0,5 g tazobaktámu, ktorá sa podáva každých 8 hodín.

Pri nozokomiálnej pneumónii a bakteriálnych infekciách u pacientov s neutropéniou je odporúčaná dávka 4 g piperacilínu/0,5 g tazobaktámu podávaná každých 6 hodín. Tento režim môže byť použiteľný aj na liečbu pacientov s inými indikovanými infekciami, ak sú obzvlášť závažné.

Nasledujúca tabuľka zahŕňa frekvenciu liečby a odporúčanú dávku pre dospelých a dospievajúcich pacientov podľa indikácie alebo stavu:

Frekvencia liečby	Refocil 4 g/0,5 g
Každých 6 hodín	Závažná pneumónia
	Dospelí pacienti s neutropéniou a s horúčkou pri ktorej je podozrenie, že je spôsobená bakteriálnou infekciou
Každých 8 hodín	Komplikované infekcie močového traktu (vrátane pyelonefritídy)
	Komplikované intraabdominálne infekcie
	Komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív (vrátane infekcií diabetickej nohy)

Porucha funkcie obličiek

Intravenózna dávka sa má upraviť podľa stupňa aktuálnej renálnej poruchy nasledovne (každý pacient sa musí dôkladne monitorovať na prejavy toxicity liečiva; dávka lieku a interval sa majú podľa toho upraviť):

Klírens kreatinínu (ml/min)	Refocil (odporúčaná dávka)
> 40	Nie je potrebná žiadna úprava dávky
20 – 40	Maximálna odporúčaná dávka: 4 g/0,5 g každých 8 hodín
< 20	Maximálna odporúčaná dávka: 4 g/0,5 g každých 12 hodín

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

Porucha funkcie pečene

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

Dávky u starších pacientov

Neodporúča sa úprava dávky u starších pacientov s normálnou renálnou funkciou alebo hladinami klírensu kreatinínu nad 40 ml/min.

Pediatrická populácia (vo veku 2 – 12 rokov)

Infekcie

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

Dávka na telesnú hmotnosť a frekvencia liečby	Indikácia/stav
80 mg piperacilínu/10 mg tazobaktámu na kg telesnej hmotnosti/každých 6 hodín	Deti s neutropéniou a s horúčkou pri ktorej je podozrenie, že je spôsobená 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 v 1 dávke v priebehu 30 minút

Porucha funkcie obličiek

Intravenózna dávka sa má upraviť podľa stupňa aktuálnej renálnej poruchy nasledovne (každý pacient sa musí dôkladne monitorovať na prejavy látkovej toxicity; dávka lieku a interval sa majú podľa toho upraviť):

Klírens kreatinínu(ml/min)	Refocil 4 g/0,5 g (odporúčaná dávka)
> 50	Nie je potrebná žiadna úprava dávky
≤ 50	70 mg piperacilínu/8,75 mg tazobaktámu/kg každých 8 hodín.

Hemodialyzovaným deťom sa má podať navyše jedna dávka 40 mg piperacilínu/5 mg tazobaktámu/kg, ktorá má nasledovať po každom dialyzačnom intervale.

Použitie u detí mladších ako 2 roky

Bezpečnosť a účinnosť Refocilu u detí vo veku 0 – 2 roky neboli stanovené. Nie sú dostupné žiadne údaje z kontrolovaných klinických štúdií.

Dĺžka liečby

Zvyčajná dĺžka liečby pre väčšinu indikácií je v rozmedzí 5 – 14 dní. Trvanie liečby však závisí od závažnosti infekcie, patogénu (patogénov) a klinického a bakteriologického napredovania pacienta.

Spôsob podávania

Refocil 4 g/0,5 g sa podáva intravenóznou infúziou (počas 30 minút).

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo akékoľvek iné penicilínové antibiotikum.

Anamnéza akútnej závažnej alergickej reakcie na akékoľvek iné betalaktámové liečivá (napr. cefalosporíny, monobaktám, karbapeném).

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 založeného na faktoroch ako sú závažnosť infekcie a prevalencia rezistencie na iné vhodné antibiotiká.

Pred začatím liečby Refocilom je potrebné starostlivo zistiť predchádzajúce hypersenzitívne reakcie na penicilíny, iné betalaktámové lieky (napr. cefalosporíny, monobaktámy alebo karbapenémy) alebo iné alergény. U pacientov liečených penicilínmi vrátane piperacilínu/tazobaktámu sa pozorovali vážne

a ojedinele fatálne hypersenzitívne anafylaktické/anafylaktoidné reakcie (vrátane šoku). Tieto reakcie sa s väčšou pravdepodobnosťou vyskytnú u osôb s predchádzajúcou precitlivosťou na viaceré alergény. Závažné hypersenzitívne reakcie si vyžadujú vysadenie antibiotika a môže byť potrebné podanie adrenalínu a iných urgentných opatrení.

Boli hlásené hypersenzitívne reakcie, ktoré progredovali do Kounisovho syndrómu (akútny alergický spazmus koronárnych artérií, ktorý môže viesť k infarktu myokardu, pozri časť 4.8).

U pacientov liečených piperacilínom/tazobaktámom boli hlásené závažné kožné reakcie, napr. Stevensov-Johnsonov syndróm, Lyellov syndróm (toxická epidermálna nekrolýza), lieková reakcia s eozinofiou a systémovými symptómami (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) a akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP) (pozri časť 4.8). Ak sa u pacientov vyskytne kožná vyrážka, majú byť starostlivo sledovaní a ak lézie postupujú, liečba Refocilom sa má ukončiť.

Pseudomembranózna kolitída

Pseudomembranózna kolitída indukovaná antibiotikami sa môže manifestovať závažnou pretrvávajúcou hnačkou, ktorá môže byť život ohrozujúca. Príznaky pseudomembranózneho kolitídy sa môžu vyskytnúť počas antibiotickej liečby alebo po nej. V týchto prípadoch je nevyhnutné ukončiť podávanie Refocilu.

Superinfekcie

Liečba Refocilom môže spôsobiť nárast rezistentných organizmov, ktoré môžu spôsobiť superinfekciu.

Prejavy krvácania

U niektorých pacientov liečených betalaktámovými antibiotikami sa môže manifestovať krvácanie. Tieto reakcie niekedy môžu súvisieť s abnormalitami koagulačných parametrov ako sú čas zrážania, agregácia trombocytov a protrombínový čas a sú častejšie prítomné u pacientov so zlyhávaním obličiek. Ak sa objaví krvácanie, terapia antibiotikom sa má prerušiť a má sa začať vhodná liečba.

Leukopénia a neutropénia

Môže sa vyskytnúť leukopénia a neutropénia, hlavne počas dlhodobej liečby. Preto sa majú pravidelne sledovať hodnoty hematopoetických funkcií.

Neurologické komplikácie

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

Hypokaliémia

Hypokaliémia sa môže vyskytnúť u pacientov s nízkou hladinou draslíka alebo u tých, ktorí užívajú lieky, ktoré spôsobujú zníženie hladiny draslíka; u týchto pacientov sa odporúča pravidelné sledovanie hladín elektrolytov.

Porucha funkcie obličiek

Vzhľadom na potenciálnu nefrotoxicitu (pozri časť 4.8), má byť piperacilín/tazobaktám používaný s opatrnosťou, u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov na hemodialýze. Intravenózne dávky a intervaly podávania majú byť upravené podľa stupňa poruchy funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

V sekundárnej analýze s použitím dát z veľkej multicentrickej, randomizovanej kontrolovanej štúdie, v ktorej sa skúmala hodnota glomerulárnej filtrácie (*glomerular filtration rate*, GFR) po podaní často používaných antibiotík u kriticky chorých pacientov, bolo použitie kombinácie piperacilínu/tazobaktámu spojené s nižším počtom reverzibilných zlepšení hodnoty GFR v porovnaní s inými antibiotikami. Táto sekundárna analýza dospela k záveru, že piperacilín/tazobaktám bol príčinou oneskoreného zotavenia obličiek u týchto pacientov.

Kombinované používanie piperacilínu/tazobaktámu a vankomycínu môže byť spojené so zvýšeným výskytom akútneho poškodenia obličiek (pozri časť 4.5).

Hemofagocytárna 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, cytopénie 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.

Rabdomyolýza

Pri používaní piperacilínu/tazobaktámu bola hlásená rabdomyolýza. Ak sa objavia prejavy alebo príznaky rabdomyolýzy, liečba Refocilom sa má ukončiť a začať vhodná liečba.

Pomocné látky

Refocil 4 g/0,5 g obsahuje 216 mg (9,39 mmol) sodíka v každej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 10,8 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nedepolarizujúce myorelaxanciá

Keď sa piperacilín súbežne používa s vekuróniom dochádza k predĺženiu neuromuskulárnej blokady spôsobenej vekuróniom. Vzhľadom na ich podobný mechanizmu účinku sa očakáva, že neuromuskulárna blokáda spôsobená nedepolarizujúcim myorelaxanciom sa môže predĺžiť v prítomnosti piperacilínu.

Antikoagulanciá

Pri súbežnom 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 látkovej toxicite majú sa monitorovať sérové hladiny metotrexátu.

Probenecid

Ako aj u iných penicilínov, súčasné podávanie probenecidu a piperacilínu/tazobaktámu spôsobuje dlhší polčas a nižší renálny klírens pre piperacilín a tazobaktám, napriek tomu vrcholové plazmatické koncentrácie oboch liečiv nie sú ovplyvnené.

Aminoglykozidy

Piperacilín buď samotný alebo s tazobaktámom signifikantne neovplyvňuje farmakokinetiku tobramycínu u subjektov s normálnou renálnou funkciou a s ľahkou alebo stredne závažnou renálnou poruchou. Farmakokinetika piperacilínu, tazobaktámu a M1 metabolitu taktiež nebola signifikantne ovplyvnená podávaním tobramycínu.

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

Informácie týkajúce sa podania piperacilínu/tazobaktámu s aminoglykozidmi, pozri časti 6.2 a 6.6.

Vankomycín

Štúdie zistili zvýšený výskyt akútneho poškodenia obličiek u pacientov, ktorým sa súbežne podávali kombinácia piperacilínu/tazobaktámu a vankomycínu v porovnaní s podávaním samotného vankomycínu (pozri časť 4.4). Niektoré z týchto štúdií uvádzajú, že interakcia je závislá od dávky

vankomycínu.

Nezaznamenali sa žiadne farmakokinetické interakcie medzi piperacilínom/tazobaktámom a vankomycínom.

Účinky na laboratórne testy

Ako aj u ostatných penicilínov, neenzymatické metódy merania glukózy v moči môžu viesť k falošne pozitívnym výsledkom. Preto sa odporúča enzymatický spôsob merania glukózy v moči počas liečby kombináciou piperacilín/tazobaktám.

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

Priamy Coombsov test môže byť pozitívny.

U pacientov liečených Refocilom môžu Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA testy viesť k falošne pozitívnym výsledkom. Boli hlásené skrížené reakcie pri non – *Aspergillus* polysacharidov a polyfuranóz s Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA testom.

U pacientov liečených Refocilom sa majú pozitívne výsledky z 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 Refocilu u gravidných žien.

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

Piperacilín a tazobaktám prechádzajú placentou. Piperacilín/tazobaktám sa má používať počas gravidity, iba ak je jednoznačne indikovaný, napr. iba ak očakávaný prínos prevýši možné riziká na gravidnú ženu a plod.

Dojčenie

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

Fertilita

Štúdia fertility na potkanoch nepreukázala 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 o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejším hláseným nežiaducim účinkom je hnačka (vyskytujúca sa u 1 až 10 pacientov zo 100).

Medzi najzávažnejšie nežiaduce účinky patria pseudomembranózna kolitída a Lyellov syndróm (toxická epidermálna nekrolýza), vyskytujú sa u 1 až 10 pacientov z 10 000. Frekvencia týchto nežiaducich účinkov: pancytopenia, anafylaktický šok a Stevensov-Johnsonov syndróm sa nedá odhadnúť z dostupných údajov.

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 častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov
Infekcie a nákazy		kandidová infekcia*		pseudomembranózna kolitída	
Poruchy krvi a lymfatického systému		trombocytopénia, anémia*	leukopénia	agranulocytóza	pancytopénia*, neutropénia, hemolytická anémia*, eozinofília*, trombocytóza*
Poruchy srdca a srdcovej činnosti					Kounisov syndróm*.*.*
Poruchy imunitného systému					anafylaktická reakcia*, anafylaktoidná reakcia*, anafylaktoidný šok*, anafylaktický šok*, hypersenzitivita*
Poruchy metabolizmu a výživy			hypokaliémia		
Psychické poruchy		nespavosť			delírium*
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy	záchvat*		
Poruchy ciev			hypotenzia, flebitída tromboflebitída, návaly tepla		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				epistaxa	eozinofilná pneumónia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka	bolesť brucha, vracanie, nauzea, zápcha, dyspepsia		stomatitída	
Poruchy pečene a žlčových ciest					hepatitída*, žltáčka
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka, pruritus	multiformný erytém*, urtikária, makulopapulárna vyrážka*	Lyellov syndróm (toxická epidermálna nekrolýza)*	Stevensov-Johnsonov syndróm*, exfoliatívna dermatitída, lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)*, akútna

					generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP)*, bulózna dermatitída, lineárne IgA ochorenie*, purpura
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			artralgia, myalgia		rabdo-myolýza*
Poruchy obličiek a močových ciest					renálne zlyhanie, tubulointerstiálna nefritída*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		horúčka, reakcia v mieste podania	zimnica		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy, zvýšenie hladiny aspartátaminotransferázy, pokles celkových bielkovín v krvi, pokles albumínu v krvi, pozitívita priameho Coombsovho testu, zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi, zvýšenie hladiny alkalickéj fosfatázy v krvi, zvýšenie hladiny močoviny v krvi, predĺženie aktivovaného parciálneho tromboplastínového času	pokles hladiny glukózy v krvi, zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi, predĺžený protrombínový čas		predĺžený čas krvácania, zvýšenie hladiny gama-glutamyltransferázy

*Nežiaduce účinky identifikované po uvedení lieku na trh

**Akútny koronárny syndróm spojený s alergickou reakciou.

Liečba piperacilínom u pacientov s cystickou fibrózou bola spojená so zvýšeným výskytom horúčky a vyrážok.

Skupinové účinky betalaktámových antibiotík

Betalaktámové antibiotiká, vrátane piperacilínu/tazobaktámu môžu viesť k prejavom encefalopatie a záchvatom (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

Symptómy

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady predávkovania piperacilínom/tazobaktámom. Väčšina týchto zaznamenaných udalostí vrátane nauzey, vracania a hnačky boli tiež hlásené pri bežne odporúčanej dávke. Pacienti môžu mať neuromuskulárnu dráždivosť alebo kŕče, ak je podávaná intravenózna dávka vyššia ako odporúčaná (najmä pri výskyte renálneho zlyhania).

Liečba

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

Liečba má byť podporná a symptomatická vzhľadom na klinický obraz pacienta.

Nadmerné sérové koncentrácie piperacilínu alebo tazobaktámu sa môžu redukovať 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 viacerých betalaktamáz, ktoré zvyčajne spôsobujú rezistenciu na penicilíny a cefalosporíny ale neinhibuje AmpC enzýmy alebo metalo-betalaktamázu. Tazobaktám rozširuje antibiotické spektrum piperacilínu tak, aby zahŕňalo mnohé betalaktamázu produkujúce baktérie, ktoré získali rezistenciu na samotný piperacilín.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

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

Mechanizmus rezistencie

Známe sú dva hlavné mechanizmy rezistencie na piperacilín/tazobaktám:

- Inaktivácia zložky piperacilínu tými betalaktamázami, ktoré nie sú inhibované tazobaktámom: betalaktamázy molekuly triedy B, C a D. Okrem toho, tazobaktám neposkytuje ochranu proti širokospektrálnym betalaktamazám (*extended-spectrum beta-lactamases*, ESBL) v molekuly triede A a v skupinách enzýmu D.
- Poškodenie penicilín viažúcich proteínov (*penicillin-binding proteins*, PBP), ktorého výsledkom je zníženie afinity piperacilínu k molekulárnemu cieľu v baktérii.

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

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Interpretačné kritériá MIC (minimálnej inhibičnej koncentrácie) pre testovanie citlivosti stanovil *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) pre piperacilín a tazobaktám a sú uvedené tu:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Citlivosť

Prevalencia získanej rezistencie sa môže u vybraných druhov geograficky a časovo líšiť a miestne informácie o rezistencii sú žiaduce najmä pri liečbe závažných infekcií. V prípade potreby je potrebné sa poradiť s odborníkom, ak je miestna prevalencia rezistencie taká, že užitočnosť liečiva je aspoň pri niektorých typoch infekcií otázná.

Zoskupenie príslušných druhov podľa citlivosti na piperacilín / tazobaktám
BEŽNÉ CITLIVÉ DRUHY
<u>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (iba izoláty citlivé na ampicillín alebo penicillín) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , (iba izoláty citlivé na meticillín) [‡] <i>Staphylococcus</i> species, <i>coagulase negative</i> , (iba izoláty citlivé na meticilín) <i>Streptococcus pyogenes</i> (streptokoky skupiny A) [†] <i>Streptococcus agalactiae</i> (streptokoky skupiny B) [†]
<u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenza</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Anaeróbne grampozitívne mikroorganizmy</u> <i>Clostridium</i> spp. <i>Eubacterium</i> spp. Anaeróbne grampozitívne koky ^{††}
<u>Anaeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u> <i>Bacteroides fragilis</i> spp. <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Porphyromonas</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.

DRUHY, PRE KTORÉ MÔŽE BYŤ ZÍSKANÁ REZISTENCIA PROBLÉMOM
<u>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</u> <i>Enterococcus faecium</i> ^{S,+} <i>Streptococcus pneumoniae</i> [†] Skupina viridujúcich streptokokov [†]
<u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ^S <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> spp. <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

<i>Serratia</i> species
PRIRODZENE REZISTENTNÉ MIKROORGANIZMY
<u>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Legionella</i> spp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^{+,§}
<u>Ďalšie mikroorganizmy</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
[§] Druhy vykazujúce prirodzenú strednú citlivosť. ⁺ Druhy, u ktorých sa v jednej alebo viacerých oblastiach/krajinách/regiónoch EÚ zistila vysoká miera rezistencie (viac ako 50 %). [‡] Všetky stafylokoky rezistentné na meticilín sú rezistentné na piperacilín / tazobaktám. [†] Streptokoky nevytvárajú betalaktamázu; rezistencia u týchto mikroorganizmov súvisí so zmenami penicilín viažucích proteínov (PBP), a preto citlivé izoláty sú citlivé na samotný piperacilín. Rezistencia na penicilín nebola hlásená u <i>S. pyogenes</i> . ^{††} Vráťane <i>Anaerococcus</i> , <i>Finegoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> a <i>Peptostreptococcus</i> spp.

Merino klinické skúšanie (sepsy spôsobené producentmi ESBL)

V publikovanej prospektívnej randomizovanej klinickej štúdii non-inferiority s paralelnými skupinami, nevedla definitívna (t. j. na základe citlivosti potvrdennej *in vitro*) liečba piperacilínom/tazobaktámom v porovnaní s meropenémom k neinferiornej 30-dňovej úmrtnosti u dospelých pacientov s infekciami spôsobenými *E. coli* alebo *K. pneumoniae* rezistentnými na ceftriaxón.

Primárny výsledok mortality po 30 dňoch dosiahol celkovo 23 zo 187 pacientov (12,3 %) randomizovaných na piperacilín/tazobaktám v porovnaní so 7 zo 191 (3,7 %) randomizovaných na meropeném (rozdiel rizík, 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 %) dosiahol primárny výsledok v skupine s piperacilínom/tazobaktámom v porovnaní so 7 zo 186 (3,8 %) v skupine s meropenémom (rozdiel rizík, 6,8 % [jednostranný 97,5 % IS – ∞ až 12,8 %]; P = 0,76 pre non-inferioritu).

Klinické a mikrobiologické vylicenie (sekundárne výsledky) do 4. dňa nastalo u 121 zo 177 pacientov (68,4 %) v skupine s piperacilínom/tazobaktámom v porovnaní so 138 zo 185 (74,6 %), randomizovaných na meropeném (rozdiel rizika, 6,2 % [95 % IS] – 15,5 až 3,1 %]; P = 0,19). Pokiaľ ide o sekundárne koncové ukazovatele, štatistické testy boli obojstranné, pričom P < 0,05 sa považovala za významnú.

V tejto štúdii bola zistená nerovnováha v úmrtnosti medzi študijnými skupinami. Predpokladalo sa, že úmrtia, ku ktorým došlo v skupine s piperacilínom/tazobaktámom, súviseli skôr so základnými ochoreniami než so sprievodnou infekciou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

Distribúcia

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

Piperacilín/tazobaktám sa dobre distribuuju v tkanivách a telových tekutinách vrátane sliznice čreva, žľazníka, pľúc, žľazy a kostí. Priemerné tkanivové koncentrácie sú spravidla 50 % až 100 % z tých, ktoré sú v plazme. Distribúcia do mozgovomiechového moku je u jedincov bez zápalu mozgových blán nízka, podobne ako pri iných penicilínoch.

Biotransformácia

Piperacilín sa metabolizuje na menší mikrobiologicky aktívny deetylovaný metabolit. Tazobaktám sa metabolizuje na jediný metabolit, ktorý je mikrobiologicky inaktívny.

Eliminácia

Piperacilín a tazobaktám sa vylučujú obličkami glomerulárnou filtráciou a tubulárnou sekréciou.

Piperacilín sa rýchlo vylučuje v nezmenenej forme, pričom 68 % z podanej dávky sa vylúči močom. Tazobaktám a jeho metabolit sa primárne vylučujú renálnou exkréciou, pričom 80 % z podanej dávky sa vylúči v nezmenenej podobe a zvyšok ako jediný metabolit. Piperacilín, tazobaktám a deetyl Piperacilín sa tiež vylučujú do žľazy.

Po jednorazovom alebo opakovanom podaní piperacilínu/tazobaktámu zdravým osobám sa plazmatický polčas piperacilínu/tazobaktámu pohyboval od 0,7 hodiny do 1,2 hodiny a nebol ovplyvnený dávkou alebo trvaním infúzie. Polčasy eliminácie oboch liečiv, piperacilínu a tazobaktámu, sa zvyšujú so znižujúcim sa renálnym klírensom.

Nie sú známe významné zmeny farmakokinetiky piperacilínu sprostredkovanéj tazobaktámom. Zdá sa, že piperacilín mierne znižuje klírens tazobaktámu.

Osobitné skupiny pacientov

Biologický polčas piperacilínu a tazobaktámu sa zvyšuje približne o 25 % a 18 % u pacientov s hepatálnou cirkózou v porovnaní so zdravými jedincami.

Biologický polčas piperacilínu a tazobaktámu sa zvyšuje s poklesom klírensu kreatinínu. Vzostup biologického polčasu je 2-násobný pre piperacilín a 4-násobný pre tazobaktám pri klírense kreatinínu pod 20 ml/min v porovnaní s pacientmi s normálnou renálnou funkciou.

Hemodialýzou sa odstráni 30 % až 50 % piperacilínu/tazobaktámu s dodatočnými 5 % dávkami tazobaktámu odstránenými vo forme metabolitu 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 vo forme metabolitu tazobaktámu.

Pediatrická populácia

Podľa populačnej farmakokinetickej (PK) analýzy bol odhadovaný klírens u pacientov vo veku 9 mesiacov až 12 rokov porovnateľný ako u dospelých s hodnotou populačného priemeru (štandardná odchýlka) 5,64 (0,34) ml/min/kg. Odhadovaný klírens piperacilínu je 80 % z tejto hodnoty pre pediatrických pacientov vo veku 2 až 9 mesiacov. Populačný priemer (štandardná odchýlka) distribučného objemu piperacilínu populácie je 0,243 (0,011) l/kg a je nezávislý od veku.

Starší pacienti

Priemerné biologické polčasy piperacilínu a tazobaktámu boli u starších pacientov dlhšie 32 % a 55 %, v uvedenom poradí, v porovnaní s mladšími jedincami. 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 štúdiách fertility a všeobecnej reprodukcie u potkanov po intraperitoneálnom podaní tazobaktámu alebo kombinácie piperacilínu/tazobaktámu bolo súbežne s materskou toxicitou hlásené zmenšenie veľkosti vrhu, nárast prípadov oneskorenej osifikácie plodov a malformácie rebier. Fertilita F1 generácie a embryonálny vývoj F2 generácie neboli zhoršené.

V štúdiách teratogenity viedlo intravenózne podanie tazobaktámu alebo kombinácie piperacilínu/tazobaktámu potkanom alebo myšiam k miernej redukcii fetálnej hmotnosti potkanov pri dávkach toxických pre matku, ale nepreukázalo teratogénne účinky.

Pri potkanoch sa po intraperitoneálnom podaní tazobaktámu alebo kombinácie piperacilínu/tazobaktámu pozorovalo poškodenie peri/postnatálneho vývoja (zníženie hmotnosti plodu, zvýšenie mortality mláďat, zvýšenie narodenia mŕtvych plodov) 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.

Pokiaľ sa Refocil podáva súbežne s inými antibiotikami (napr. aminoglykozidmi), lieky musia byť podávané oddelene. Zmiešanie betalaktámových antibiotík s aminoglykozidovými antibiotikami *in vitro* môže viesť k značnej inaktivácii aminoglykozidu.

Refocil sa nesmie miešať s inými liečivami v injekčnej striekačke alebo infúznej fľaši, pretože nebola stanovená kompatibilita.

Z dôvodu chemickej nestability sa Refocil nesmie používať v roztokoch, ktoré obsahujú hydrogenuhličitan sodný.

Laktátový Ringerov (Hartmanov) roztok nie je kompatibilný s Refocilom.

Refocil sa nesmie pridávať ku krvným derivátom alebo hydrolyzátom albumínu.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka: 2 roky

Rekonštituovaný roztok v injekčnej liekovke

Po rekonštitúcii: chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola preukázaná počas 24 hodín pri izbovej teplote a až 48 hodín, ak sa roztok uchovával v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C, ak sa liek rekonštituoval s jedným z kompatibilných rozpúšťadiel na rekonštitúciu (pozri časť 6.6.).

Zriedený infúzny roztok

Po ďalšom riedení: chemická a fyzikálna stabilita nariedených infúzných roztokov počas používania bola preukázaná počas 24 hodín pri izbovej teplote a 48 hodín, ak sa uchovávali v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C, ak sa rekonštituovali s jedným z kompatibilných rozpúšťadiel na ďalšie riedenie rekonštituovaného roztoku v navrhovaných objemoch riedenia (pozri časť 6.6).

Z mikrobiologického hľadiska sa majú rekonštituované a zriedené roztoky použiť okamžite. Ak sa nepoužijú okamžite, za čas uchovávania počas používania a podmienky pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych okolností by nemal byť dlhší ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa rekonštitúcia a riedenie neuskutočnili za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neotvorené liekovky: Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku pozri v časti 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Bezfarebná 50 ml injekčná liekovka z bezfarebného skla typu I s brómbutylovou gumovou zátkou a modrým hliníkovým plastovým vyklápacím (*flip-off*) kombinovaným uzáverom. Plastová časť je dobre spojená s hliníkovou časťou.

Liek je zabalený v papierovej škatuli s písomnou informáciou pre používateľa.

Veľkosti balenia: 1, 10 alebo 50 injekčných liekoviek v kartónovej škatuli.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Rekonštitúcia a riedenie sa majú vykonávať za aseptických podmienok. Roztok sa má pred podaním 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 daného objemu rozpúšťadla uvedeného v tabuľke nižšie pomocou jedného z kompatibilných rozpúšťadiel na rekonštitúciu. Potraste liekovkou až do rozpustenia. Pri konštantnom pretrepávaní dôjde k rekonštitúcii v priebehu 5 – 10 minút (podrobnosti týkajúce sa zaobchádzania si pozrite nižšie).

Obsah injekčnej liekovky	Objem rozpúšťadla* pridaný do injekčnej liekovky
4 g/0,5 g (4 g piperacilínu a 0,5 g tazobaktámu)	20 ml

*Kompatibilné rozpúšťadlá na rekonštitúciu: ,

- 9 mg/ml (0,9 %) injekčný roztok chloridu sodného,
- sterilná voda na injekcie⁽¹⁾,
- 5 % roztok glukózy.

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

Rekonštituované roztoky sa musia odobrať z injekčnej liekovky pomocou injekčnej striekačky. Po rekonštitúcii podľa návodu poskytnú obsah injekčnej liekovky odobratý injekčnou striekačkou požadované množstvom piperacilínu a tazobaktámu.

Rekonštituované roztoky sa môžu ďalej riediť na požadovaný objem (napr. 50 ml až 150 ml) jedným z kompatibilných rozpúšťadiel uvedených nižšie:

- 9 mg/ml (0,9 %) injekčný roztok chloridu sodného
- 5 % roztok glukózy

Súbežné podávanie s aminoglykozidmi

Vzhľadom na inaktiváciu aminoglykozidu betalaktámovými antibiotikami *in vitro* sa odporúča podávať Refocil a aminoglykozid oddelene. Refocil a aminoglykozid sa majú rekonštituovať a riediť oddelene, ak je indikovaná súbežná liečba aminoglykozidmi.

Inkompatibility pozri v časti 6.2.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

Len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý roztok zlikvidujte.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0268/24-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 10. októbra 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2026