

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

PITAZ 2 g/0,25 g prášok na infúzny roztok

PITAZ 4 g/0,5 g prášok na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

PITAZ 2 g/0,25 g

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

PITAZ 4 g/0,5 g

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

Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna injekčná liekovka lieku PITAZ 2 g/0,25 g obsahuje 108 mg sodíka.

Jedna injekčná liekovka lieku PITAZ 4 g/0,5 g obsahuje 216 mg sodíka.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok

Biela až takmer biela voľná hrudka alebo prášok

Roztok na infúziu má:

- pH 5,0 – 7,0
- osmolalitu: 600 – 700 mOsmol/kg (po rekonštitúcii 10 ml vody na injekcie pre PITAZ 2 g/0,25 g prášok na infúzny roztok a 20 ml vody na injekcie pre PITAZ 4 g/0,5 g prášok na infúzny roztok)

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

PITAZ je indikovaný na liečbu nasledovných infekcií u dospelých, dospelievajúcich a detí starších ako 2 roky (pozri časti 4.2 a 5.1):

Dospelí a dospelievajúci

- závažná pneumónia, zahŕňajúca nozokomiálnu a ventilátorovú pneumóniu
- 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 alebo je podozrenie na výskyt v súvislosti s niektorými infekciami uvedenými vyššie.

PITAZ sa môže použiť pri liečbe pacientov s neutropéniou s horúčkou, u ktorých je podozrenie na bakteriálnu infekciu.

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

Deti vo veku od 2 do 12 rokov

- komplikované intraabdominálne infekcie

PITAZ sa môže používať pri liečbe detí s neutropéniou s horúčkou, u ktorých je podozrenie na bakteriálnu infekciu.

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne odporúčania týkajúce sa vhodného použitia antibakteriálnych liečiv.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

Dospelí a dospievajúci pacienti

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

Odporúčaná dávka pre pacientov s neutropéniou s nozokomiálnou pneumóniou a bakteriálnymi infekciami je 4 g piperacilínu/0,5 g tazobaktámu podávaná každých 6 hodín. Táto schéma sa môže tiež použiť pri liečbe pacientov s inými indikovanými infekciami, ak sú obzvlášť závažné.

Nasledujúca tabuľka sumarizuje frekvenciu podávania a odporúčanú dávku pre dospelých a dospievajúcich pacientov podľa indikácie alebo stavu:

<i>Indikácia</i>	<i>Frekvencia podávania</i>
Ťažká pneumónia	Každých 6 hodín
Dospelí pacienti s neutropéniou s horúčkou s podozrením na bakteriálnu infekciu	
Komplikované infekcie močového traktu (vrátane pyelonefritídy)	Každých 8 hodín
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 renálnej poruchy nasledovne (u každého pacienta sa musia dôkladne monitorovať prejavy látkovej toxicity; dávka lieku a interval je potrebné tomu primerane upraviť):

<i>Klírens kreatinínu (ml/min)</i>	<i>Odporúčaná dávka</i>
> 40	Nie je nutná úprava dávky
20 – 40	Odporúčaná najvyššia dávka: 4 g/0,5 g každých 8 hodín
< 20	Odporúčaná najvyššia dávka: 4 g/0,5 g každých 12 hodín

Hemodialyzovaným pacientom sa má pridať 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.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

Nie je potrebná úprava dávky u starších pacientov s normálnou renálnou funkciou alebo hladinami klírensu kreatinínu nad 40 ml/min.

Pediatrická populácia (vo veku 2 – 12 rokov)

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

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

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

Porucha funkcie obličiek

Intravenózna dávka sa má upraviť podľa stupňa aktuálnej renálnej poruchy nasledovne (u každého pacienta sa musia dôkladne monitorovať prejavy látkovej toxicity; dávka lieku a interval sa majú podľa toho upraviť):

Klírens kreatinínu (ml/min)	Odporúčaná dávka
> 50	Nie je nutná úprava dávky.
≤ 50	70 mg piperacilínu/8,75 mg tazobaktámu/kg každých 8 hodín.

Hemodialyzovaným deťom sa má pridať 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 piperacilínu/tazobaktámu u detí vo veku 0 – 2 roky neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje z kontrolovaných klinických štúdií.

Trvanie liečby

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

Spôsob podávania

Piperacilín/tazobaktám 4 g/0,5 g sa podáva intravenóznou infúziou (počas 30 minút). Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo iné penicilínové antibiotiká.

Anamnéza závažnej akútnej alergickej reakcie na iné beta-laktámové 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 v závislosti na faktoroch, ako sú závažnosť infekcie a prevalencia rezistencie na iné vhodné antibakteriálne lieky.

Pred začatím liečby piperacilínom/tazobaktámom je potrebné starostlivo zistiť predchádzajúce hypersenzitívne reakcie na penicilíny, iné beta-laktámové 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 [vrátane šoku]) reakcie. Tieto reakcie sa s väčšou pravdepodobnosťou vyskytnú u osôb s predchádzajúcou citlivosťou na viaceré alergény. Závažné hypersenzitívne reakcie si vyžadujú vysadenie antibiotika a môže byť potrebné podanie adrenalínu a prijatie iných urgentných opatrení.

Piperacilín/tazobaktám môže spôsobiť závažné kožné reakcie ako Stevensov-Johnsonov syndróm, toxickú epidermálnu nekrolýzu, liekovú reakciu s eozinofíliou a systémovými príznakmi, a akútnu generalizovanú exantematóznú pustulózu (pozri časť 4.8). Ak sa u pacientov vyskytnú kožné vyrážky, majú sa dôkladne sledovať a ak lézie progredujú, liečba piperacilínom/tazobaktámom sa má ukončiť.

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, hypofibrinogénémia, 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.

Pseudomembranózna kolitída indukovaná antibiotikami sa môže prejaviť závažnou pretrvávajúcou hnačkou, ktorá môže byť život ohrozujúca. Symptómy pseudomembranózneho zápalu sa môžu vyskytnúť počas antibiotickej liečby alebo po nej. V týchto prípadoch je nevyhnutné prerušiť podávanie piperacilínu/tazobaktámu.

Liečba piperacilínom/tazobaktámom môže spôsobiť výskyt rezistentných organizmov, ktoré môžu spôsobiť superinfekcie.

U niektorých pacientov liečených betalaktámovými antibiotikami sa vyskytli krvácavé prejavy. 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 vyskytnú krvácavé prejavy, terapia antibiotikom sa má prerušiť a má sa začať vhodná liečba.

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

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

Hypokaliémia sa môže vyskytnúť u pacientov s nízkou rezervou draslíka alebo u tých, ktorí súbežne 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) sa má piperacilín/tazobaktám používať s opatrnosťou u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo u hemodialyzovaných pacientov. Intravenózne dávky a intervaly podávania sa majú upraviť podľa stupňa poškodenia funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

V sekundárnej analýze s použitím údajov z veľkej multicentrickej randomizovanej kontrolovanej štúdie, keď bola skúmaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR) po podaní často používaných antibiotík u ťažko chorých pacientov, bolo použitie piperacilínu/tazobaktámu spojené s nižšou rýchlosťou reverzibilného GFR zlepšenia v porovnaní s inými antibiotikami. Táto sekundárna analýza dospela k záveru, že piperacilín/tazobaktám bol u týchto pacientov príčinou oneskoreného zotavenia obličiek.

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

PITAZ 2 g/0,25 g obsahuje 108 mg sodíka v každej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 5,4 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

PITAZ 4 g/0,5 g obsahuje 216 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v jednej injekčnej liekovke. To sa rovná 10,8 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nedepolarizujúce svalové relaxanciá

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

Antikoagulanciá

Pri súčasnom podávaní heparínu, perorálnych antikoagulancií a iných látok, ktoré môžu mať vplyv na koagulačný systém krvi, vrátane funkcie trombocytov, je potrebné vykonávať vhodné koagulačné testy častejšie a pravidelne ich 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, podaný buď samostatne alebo s tazobaktámom, významne neovplyvňuje farmakokinetiku tobramycínu u subjektov s normálnou renálnou funkciou a s ľahkou alebo stredne ťažkou renálnou poruchou. Farmakokinetika piperacilínu, tazobaktámu a M1 metabolitu taktiež nebola významne ovplyvnená podávaním tobramycínu.

Inaktivácia tobramycínu a gentamicínu piperacilínom bola preukázaná 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 boli súbežne podávané piperacilín /tazobaktám a vankomycín v porovnaní s podávaním samotného vankomycínu (pozri časť 4.4). Niektoré z týchto štúdií uvádzajú, že interakcia je závislá od dávky vankomycínu.

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

Účinky na laboratórne testy

Ako aj u ostatných penicilínov, neenzymatické metódy merania glukózy v moči môžu viesť k falošne pozitívnym výsledkom. Preto sa počas liečby piperacilínom/tazobaktámom vyžaduje enzymatický spôsob merania glukózy v moči.

Mnoho chemických metód merania bielkovín v moči môžu viesť k falošne pozitívnym výsledkom. Meranie proteínov prúžkami na meranie moču nie je ovplyvnené.

Priamy Coombsov test môže byť pozitívny.

U pacientov liečených piperacilínom/tazobaktámom môžu Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA testy viesť k falošne pozitívnym výsledkom. Boli hlásené skrížené reakcie u non-Aspergillus polysacharidov a polyfuranóz s Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA testom.

U pacientov liečených piperacilínom/tazobaktámom 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 piperacilínu/tazobaktámu 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, t.j. iba ak očakávaný prínos prevýši možné riziká pre 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 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásená nežiaduca reakcia je hnačka (vyskytujúca sa u 1 z 10 pacientov).

Spomedzi najzávažnejších nežiaducich reakcií sa pseudomembranózna kolitída a toxická epidermálna nekrolýza vyskytujú u 1 až 10 pacientov z 10 000. Frekvencie výskytu pancytopenie, anafylaktického šoku a Stevensovho-Johnsonovho syndrómu sa nedajú z dostupných údajov odhadnúť.

V nasledovnej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie podľa triedy orgánových systémov a podľa databázy MedDRA. V každej skupine frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané podľa klesajúcej závažnosti.

<i>Trieda orgánových systémov</i>	<i>Veľmi časté ≥ 1/10</i>	<i>Časté ≥ 1/100 až < 1/10</i>	<i>Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100</i>	<i>Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000</i>	<i>Frekvencia neznáma (nemožno odhadnúť z dostupných údajov)</i>
<i>Infekcie a nákazy</i>		kandidová infekcia*		pseudomembranózna kolitída	
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>		trombocytopénia, anémia*	leukopénia	agranulocytóza	pancytopenia*, neutropénia, hemolytická anémia*, trombocytóza*, eozinofília
<i>Poruchy imunitného systému</i>					anafylaktoidný šok*, anafylaktický šok*, anafylaktoidná reakcia*, anafylaktická reakcia*, precitlivosť*
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>			hypokaliémia		
<i>Psychiatrické poruchy</i>		nespavosť			delírium*
<i>Poruchy nervového systému</i>		bolesť hlavy	záchvat kŕčov*		
<i>Poruchy ciev</i>			hypotenzia, flebitída, tromboflebitída,		

<i>Trieda orgánových systémov</i>	<i>Veľmi časté ≥ 1/10</i>	<i>Časté ≥ 1/100 až < 1/10</i>	<i>Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100</i>	<i>Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000</i>	<i>Frekvencia neznáma (nemožno odhadnúť z dostupných údajov)</i>
			začervenanie		
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>				epistaxa	eozinofilná pneumónia
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	hnačka	bolesť brucha, vracanie, zápcha, nauzea, dyspepsia		stomatitída	
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>					hepatitída*, žltáčka
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		vyrážka, pruritus	multiformný erytém*, urtikária, makulopapulárna vyrážka*	toxická epidermálna nekrolýza*	Stevensov-Johnsonov syndróm*, exfoliatívna dermatitída, lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)*, akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP)*, bulózna dermatitída, purpura
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>			artralgia, myalgia		
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>					renálne zlyhanie, tubulointersticiálna nefritída*
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste</i>		pyrexia, reakcia v mieste podania	zimnica		

<i>Trieda orgánových systémov</i>	<i>Veľmi časté ≥ 1/10</i>	<i>Časté ≥ 1/100 až < 1/10</i>	<i>Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100</i>	<i>Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000</i>	<i>Frekvencia neznáma (nemožno odhadnúť z dostupných údajov)</i>
<i>podania</i>					
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>		zvýšenie alanínaminotrans- ferázy, zvýšenie aspartátamino- transferázy, pokles celkových bielkovín v krvi, pokles albumínu v krvi, pozitivita priameho Coombsovho testu, zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi, zvýšenie hladiny alkalickéj fosfatázy v krvi, zvýšenie hladiny močoviny v krvi, predĺžený aktivovaný parciálny tromboplastínový čas	pokles glukózy v krvi, zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi, predĺžený protrombínový čas		predĺžený čas krvácania, zvýšenie gama- glutamyltrans- ferázy

* nežiaduce účinky identifikované po uvedení lieku na trh

Liečba piperacilínom bola spájaná so zvýšeným výskytom horúčky a vyrážky u pacientov s cystickou fibrózou.

Skupinové účinky beta-laktámových antibiotík

Beta-laktámové 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 nauzey, vracania a hnačky, bola tiež hlásená pri bežnej 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 prerušiť. 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, vykonáva baktericídnu aktivitu prostredníctvom inhibície 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 metalobetalaktamázu. Tazobaktám rozširuje antibiotické spektrum piperacilínu vrátane mnohých betalaktamázu produkujúcich baktérií, ktoré získali rezistenciu na samotný piperacilín.

Mechanizmus rezistencie

Známe sú dva hlavné mechanizmy rezistencie na piperacilín/tazobaktám:

- Inaktivácia piperacilínovej zložky tými betalaktamázami, ktoré nie sú inhibované tazobaktámom: betalaktamázy molekuly triedy B,C a D.
- Zmena penicilín viažucich proteínov (*penicillin-binding proteins*, PBPs), ktorých výsledkom je zníženie afinity piperacilínu pre cieľové molekuly baktérií.

Okrem toho, zmeny v permeabilite bakteriálnej membrány, ako aj expresia efluxných púmp pre viaceré liečivá (*multi-drug eflux pumps*), môže viesť alebo prispieť k bakteriálnej rezistencii na piperacilín/tazobaktám, hlavne pri gramnegatívnych baktériách.

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Interpretačné kritériá MIC (*minimum inhibitory concentration*, minimálnej inhibičnej koncentrácie) pre testovanie citlivosti stanovil *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) pre piperacilín/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 líšiť geograficky a s časom pre vybrané druhy, vhodné sú lokálne informácie o výskyte rezistencie, najmä pri liečbe ťažkých infekcií. Ak je to nevyhnutné, je potrebná odborná pomoc, ak je lokálna prevalencia rezistencie taká, že je prospešnosť lieku aspoň u niektorých typov infekcií sporná.

Skupiny relevantných druhov baktérií podľa citlivosti na piperacilín/tazobaktám
BEŽNE 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) koaguláza-negatívne druhy <i>Staphylococcus</i> (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, KTORÝCH ZÍSKANÁ REZISTENCIA MÔŽE BYŤ PROBLÉMOM
<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> <i>Providencia</i> ssp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> druhy <i>Serratia</i>
PRIRODZENÉ REZISTENTNÉ ORGANIZMY
<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>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
† Streptokoky nevytvárajú betalaktamázu; rezistencia u týchto mikroorganizmov súvisí so zmenami penicilín viažucich 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>Fingoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> a <i>Peptostreptococcus</i> spp.

Merino klinické skúšanie (infekcie krvného obehu spôsobené baktériami produkujúcimi ESBL)

V publikovanej prospektívnej randomizovanej klinickej štúdii non-inferiority s paralelnými skupinami, definitívna (t. j. na základe citlivosti potvrdená *in vitro*) liečba piperacilínom/tazobaktámom v porovnaní s meropenémom nevedla k neinferiornej 30-dňovej úmrtnosti 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 konzistentné v analýze populácie podľa protokolu, pričom 18 zo 170 pacientov (10,6 %) spĺňalo primárny výsledok v skupine s piperacilínom/tazobaktámom v porovnaní so 7 zo 186 (3,8 %) v skupine s meropenémom (rozdiel rizika, 6,8 % [jednostranný 97,5 % IS, -∞ až 12,8 %]; P = 0,76 pre non-inferioritu).

Klinická a mikrobiologická odpoveď na liečbu (sekundárne výsledky) do 4. dňa nastala 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 výsledky, štatistické testy boli obojstranné, pričom P < 0,05 sa považovalo za významné.

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

Vrcholové 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

Piperacilín a tazobaktám sa s približne 30 % viažu na plazmatické proteíny. Väzba na proteín, či už piperacilínu alebo tazobaktámu, nie je ovplyvnená prítomnosťou inej zlúčeniny. Väzba metabolitov tazobaktámu na proteín je zanedbateľná.

Piperacilín/tazobaktám sa široko distribuuje v tkanivách a telových tekutinách vrátane sliznice čreva, žlčníka, pľúc, žlče a kostí. Priemerné tkanivové koncentrácie sú spravidla 50 % až 100 % z tých, ktoré sú v plazme. U subjektov bez zápalu mozgových blán je distribúcia do cerebrospinálnej tekutiny, podobne ako u iných penicilínov, nízka.

Biotransformácia

Piperacilín sa metabolizuje na málo mikrobiologicky aktívny deetyl-metabolit. Tazobaktám sa metabolizuje na samostatný metabolit, ktorý je mikrobiologicky inaktívny.

Eliminácia

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

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

Po jednorazovej alebo opakovanej dávke piperacilínu/tazobaktámu podanej zdravým subjektom 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, rastú so znížením renálneho klírensu.

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

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

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

Osobitné skupiny pacientov

Biologický polčas piperacilínu a tazobaktámu sa zvyšuje približne o 25 % a 18 %, v uvedenom poradí, u pacientov s hepatálnou cirhózou v porovnaní so zdravými subjektami.

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 poklese klírensu 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 ako metabolit tazobaktámu. Peritoneálnou dialýzou sa odstráni 6 % a 21 % podaných dávok piperacilínu a tazobaktámu, v uvedenom poradí, pričom až 18 % podanej dávky tazobaktámu sa odstráni ako metabolit tazobaktámu.

Pediatrická populácia

Podľa populačnej farmakokinetickej (PK) analýzy bol odhadovaný klírens v populácii 9 mesačných až 12 ročných pacientov porovnateľný ako u dospelých s priemernou populačnou hodnotou (SE) 5,64 (0,34) ml/min/kg. Odhadovaný klírens piperacilínu je 80 % z tejto hodnoty pre pediatrických pacientov vo veku 2 až 9 mesiacov. Priemerná populačná hodnota (SE) distribučného objemu piperacilínu je 0,243 (0,011) l/kg a je nezávislá od veku.

Starší ľudia

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

Rasa

Nepozoroval sa rozdiel vo farmakokinetike piperacilínu a tazobaktámu medzi ázijskými (n=9) a bielymi (n=9) zdravými dobrovoľníkmi, ktorí dostali jednu 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 karcinogénneho potenciálu sa s piperacilínom/tazobaktámom nevykonali.

V štúdiách fertility a v štúdiách všeobecnej reprodukcie u potkanov po intraperitoneálnom podaní tazobaktámu alebo kombinácie piperacilínu/tazobaktámu bolo hlásené zmenšenie veľkosti vrhu, zvýšený výskyt oneskorenej osifikácie plodu a zmeny rebier súbežne s dávkou toxickou pre matku. Fertilita F1 generácie a embryonálny vývoj F2 generácie neboli zhoršené.

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

Peri/postnatálny vývoj bol poškodený (zníženie hmotnosti mláďat, zvýšenie mortality mláďat, zvýšenie narodenia mŕtvych plodov) súbežne s dávkou toxickou pre matku po intraperitoneálnom podaní tazobaktámu alebo kombinácie piperacilínu/tazobaktámu potkanom.

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 súčasne s iným antibiotikom (napr. aminoglykozidmi), lieky sa musia podávať oddelene. Miešanie betalaktámových antibiotík s aminoglykozidom *in vitro* môže spôsobiť významnú inaktiváciu aminoglykozidu.

Piperacilín/tazobaktám sa nemá miešať s inými liekmi v injekčnej striekačke alebo infúznej fľaši, keďže kompatibilita nebola stanovená.

Z dôvodu chemickej nestability sa piperacilín/tazobaktám nemá používať s roztokmi, ktoré obsahujú hydrogénuhličitan sodný.

Piperacilín/tazobaktám sa nemá pridávať ku krvným produktom alebo hydrolyzátom albumínu.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené injekčné liekovky: 3 roky

PITAZ 2 g/0,25 g prášok na infúzny roztok

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

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite, pokiaľ spôsob otvorenia, rekonštitúcie alebo zriedenia nevyklučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie.

Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ.

PITAZ 4 g/0,5 g prášok na infúzny roztok

Rekonštituovaný roztok: Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní bola preukázaná počas 48 hodín pri teplote 2–8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má rekonštituovaný liek použiť okamžite.

Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a nemali by byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, pokiaľ sa rekonštitúcia neuskutočnila v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neotvorené injekčné liekovky: Neexistujú žiadne zvláštne požiadavky na uchovávanie.

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PITAZ 2 g/0,25 g prášok na infúzny roztok: 30 ml injekčná liekovka z bezfarebného, číreho skla (trieda I) s 20 mm brómbutylovou gumovou zátkou a hliníkovým uzáverom alebo s hliníkovým uzáverom so sivým plastovým odnímateľným viečkom „flip-off“ vhodnými na parenterálnu prípravu.

Veľkosti balenia: 1 alebo 10 injekčných liekoviek v balení.

PITAZ 4 g/0,5 g prášok na infúzny roztok: 50 ml injekčná liekovka z bezfarebného, číreho skla (trieda I) s 20 mm brómbutylovou gumovou zátkou a hliníkovým uzáverom alebo s hliníkovým uzáverom so sivým plastovým odnímateľným viečkom „flip-off“ vhodnými na parenterálnu prípravu.

Veľkosti balenia: 1 alebo 4 injekčné liekovky v balení.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Rekonštitúcia a riedenie sa majú uskutočniť za aseptických podmienok. Roztok sa má pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahuje častice a či nezmenil farbu. Roztok sa má použiť len v prípade, ak je číry a neobsahuje častice.

Intravenózne podanie

Rekonštituujte obsah jednej injekčnej liekovky v objeme rozpúšťadla podľa nižšie uvedenej tabuľky, na rekonštitúciu použite jedno z kompatibilných rozpúšťadiel. Miešajte, pokiaľ sa látka nerozpustí. Pri neustálom miešaní dochádza k rekonštitúcii spravidla do 5 až 10 minút (podrobnosti ohľadne manipulácie nájdete nižšie).

Obsah injekčnej liekovky	Objem rozpúšťadla*, ktorý sa má pridať do injekčnej liekovky
2 g/0,25 g (2 g piperacilínu a 0,25 g tazobaktámu)	10 ml
4 g/0,5 g (4 g piperacilínu a 0,5 g tazobaktámu)	20 ml

*Kompatibilné rozpúšťadlá na rekonštitúciu:

- 0,9 % (9 mg/ml) injekčný roztok chloridu sodného
- sterilná voda na injekcie (maximálny odporúčaný objem sterilnej vody na injekcie na jednu dávku je 50 ml)
- 5 % glukóza

Rekonštituovaný roztok sa musí natiahnuť z injekčnej liekovky pomocou injekčnej striekačky. Po rekonštitúcii podľa návodu poskytnie obsah injekčnej liekovky natiahnutý injekčnou striekačkou požadované množstvo piperacilínu a tazobaktámu.

Rekonštituované roztoky môžu byť ďalej riedené na požadovaný objem (napríklad 50 ml až 150 ml) pridaním odobratého objemu do jedného z nasledovných roztokov:

Sila	Kompatibilný roztok
2 g/0,25 g (2 g piperacilínu a 0,25 g tazobaktámu)	voda na injekcie 0,9 % (9 mg/ml) injekčný roztok chloridu sodného 5 % glukóza Ringerov roztok s laktátom Hartmannov roztok Ringerov roztok s acetátom Ringer roztok s acetátom/malátom
4 g/0,5 g (4 g piperacilínu a 0,5 g tazobaktámu)	voda na injekcie 0,9 % (9 mg/ml) injekčný roztok chloridu sodného 5 % glukóza Ringerov roztok s acetátom Ringer roztok s acetátom/malátom

Súbežné podávanie s aminoglykozidmi

Z dôvodu *in vitro* inaktívácie aminoglykozidov betalaktámovými antibiotikami, piperacilín/tazobaktám a aminoglykozid sa odporúčajú podávať osobitne. Ak je potrebná súbežná liečba s aminoglykozidmi, piperacilín/tazobaktám a aminoglykozid sa majú rekonštituovať a riediť osobitne.

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. Zlikvidujte akýkoľvek nepoužitý roztok.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MEDOCHEMIE Ltd., Konstantinoupoleos 1-10, 3011 Limassol, Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

PITAZ 2 g/0,25 g prášok na infúzny roztok
15/0195/24-S

PITAZ 4 g/0,5 g prášok na infúzny roztok
15/0256/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

PITAZ 2 g/0,25 g prášok na infúzny roztok
Dátum prvej registrácie: 16. augusta 2024

PITAZ 4 g/0,5 g prášok na infúzny roztok

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2026