

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kezutin 4 g/0,5 g prášek pro infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 4 g piperacilinu (ve formě sodné soli piperacilinu) a 0,5 g tazobaktamu (ve formě sodné soli tazobaktamu).

### Pomocná látka se známým účinkem

Obsah sodíku na jednu injekční lahvičku: 216 mg sodíku.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok.

Bílá až téměř bílá sypká hmota nebo prášek.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Kezutin je určený k léčbě následujících infekcí u dospělých, dospívajících a dětí starších 2 let (viz body 4.2 a 5.1):

#### Dospělí a dospívající

- Závažná pneumonie zahrnující nozokomiální a ventilátorovou pneumonii.
- Komplikované infekce močových cest (včetně pyelonefritidy).
- Komplikované intraabdominální infekce.
- Komplikované infekce kůže a měkkých tkání (včetně infekcí diabetické nohy).

Léčba pacientů s bakteriemií, která se vyskytuje ve spojení s některou z výše uvedených infekcí nebo u níž existuje podezření na takovou souvislost.

Přípravek Kezutin lze použít při léčbě pacientů s febrilní neutropenií, u níž existuje podezření, že je způsobena bakteriální infekcí.

Poznámka: Použití při bakteriémii způsobené *E. coli* a *K. pneumoniae* (necitlivými na ceftriaxon) produkujícími širokospektrou beta-laktamázu (ESBL) se nedoporučuje u dospělých pacientů, viz bod 5.1.

#### Děti ve věku 2–12 let

- Komplikované intraabdominální infekce.

Přípravek Kezutin je možné používat při léčbě dětí s febrilní neutropenií, u níž existuje podezření, že je způsobena bakteriální infekcí.

Je třeba dbát na oficiální doporučení týkající se vhodného používání antibakteriálních látek.

## 4.2. Dávkování a způsob podání

### Dávkování

Dávka a frekvence podávání přípravku Kezutin závisí na závažnosti, lokalizaci infekce a předpokládaných patogenech.

#### *Dospělí a dospívající pacienti*

#### Infekce

Obvyklá dávka je 4 g piperacilinu/0,5 g tazobaktamu podávaná každých 8 hodin.

U nozokomiální pneumonie a bakteriálních infekcí u pacientů s neutropenií je doporučená dávka 4 g piperacilinu/0,5 g tazobaktamu podávaná každých 6 hodin. Tento režim může být použit i při léčbě pacientů s jinými obzvláště závažnými infekcemi.

Následující tabulka shrnuje frekvenci léčby a doporučenou dávku pro dospělé a dospívající pacienty podle indikace nebo stavu:

Frekvence léčby	Kezutin 4 g/0,5 g
Po 6 hodinách	Závažná pneumonie
	Dospělí s febrilní neutropenií s podezřením na bakteriální infekci.
Po 8 hodinách	Komplikované infekce močových cest (včetně pyelonefritidy).
	Komplikované intraabdominální infekce.
	Infekce kůže a měkkých tkání (včetně infekcí diabetické nohy).

#### *Porucha funkce ledvin*

Intravenózní dávku je potřeba přizpůsobit podle stupně aktuální poruchy funkce ledvin následujícím způsobem (každého pacienta je potřeba pečlivě sledovat kvůli známám toxicity látky; dávku léčivého přípravku a interval podání je potřeba adekvátně přizpůsobit):

Clearance kreatininu (ml/min)	Kezutin (doporučené dávkování)
> 40	Není nutná úprava dávkování.
20-40	Maximální doporučená dávka: 4 g/0,5 g každých 8 hodin
< 20	Maximální doporučená dávka: 4 g/0,5 g každých 12 hodin

Pacientům na hemodialýze je potřeba podat navíc jednu dávku 2 g/0,25 g piperacilinu/tazobaktamu po každé dialýze, jelikož hemodialýza odstraňuje 30 % – 50 % piperacilinu za 4 hodiny.

#### Porucha funkce jater

Není potřeba upravovat dávkování (viz bod 5.2).

#### Starší pacienti

U starších pacientů s normální funkcí ledvin nebo s hodnotami clearance kreatininu nad 40 ml/min není potřeba upravovat dávkování.

#### Pediatrická populace (2-12 let)

#### Infekce

V následující tabulce je shrnuta frekvence léčby a dávka ve vztahu k tělesné hmotnosti u pediatrických pacientů ve věku od 2 do 12 let podle indikace nebo stavu:

<b>Dávka podle tělesné hmotnosti a frekvence léčby</b>	<b>Indikace/stav</b>
80 mg piperacilinu/10 mg tazobaktamu na 1 kg tělesné hmotnosti/každých 6 hodin	Děti s febrilní neutropenií, u níž existuje podezření, že je způsobena bakteriálními infekcemi. *
100 mg piperacilinu/12,5 mg tazobaktamu na 1 kg tělesné hmotnosti/každých 8 hodin	Komplikované intraabdominální infekce *

\* Nemá být překročeno maximum 4 g/0,5 g v 1 dávce v průběhu 30 minut.

#### Porucha funkce ledvin

Intravenózní dávku je potřeba přizpůsobit podle stupně aktuální poruchy funkce ledvin následujícím způsobem (každého pacienta je potřeba pečlivě sledovat kvůli známám toxicity látky; dávku léčivého přípravku a interval podání je potřeba adekvátně přizpůsobit):

<b>Clearance kreatininu (ml/min)</b>	<b>Kezutin (doporučené dávkování)</b>
> 50	Není nutná úprava dávkování.
≤ 50	70 mg piperacilinu/8,75 mg tazobaktamu/kg každých 8 hodin

U dětí na hemodialýze je potřeba po každé dialýze podat jednu dodatečnou dávku 40 mg piperacilinu/5 mg tazobaktamu/kg.

#### Použití u dětí do 2 let

Bezpečnost a účinnost přípravku Kezutin nebyly u dětí ve věku 0 až 2 roky stanoveny.

Žádné údaje z kontrolovaných klinických studií nejsou k dispozici.

#### **Délka léčby**

Obvyklá délka léčby pro většinu indikací je v rozmezí 5 až 14 dní. Délka léčby se však má řídit závažností infekce, patogenem a klinickou a bakteriologickou odpovědí pacienta na léčbu.

#### Způsob podání

Přípravek Kezutin se podává intravenózní infuzí (v průběhu 30 minut).

Návod k rekonstituci léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na jakékoliv jiné penicilinové antibakteriální agens.

Anamnéza akutní závažné alergické reakce na jakékoliv jiné beta-laktamy (např. cefalosporin, monobaktam nebo karbapenem).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Při volbě piperacilinu/tazobaktamu k léčbě jednotlivých pacientů má být vzata v úvahu vhodnost použití širokospektrého semisyntetického penicilinu v závislosti na faktorech, jako jsou závažnost infekce a prevalence rezistence na jiná vhodná antibakteriální agens.

Před zahájením léčby přípravkem Kezutin mají být pečlivě zjištěny předchozí hypersenzitivní reakce na peniciliny, jiné beta-laktamy (např. cefalosporin, monobaktam nebo karbapenem) a další alergeny. U pacientů léčených peniciliny, včetně piperacilinu/tazobaktamu, byly hlášeny závažné a někdy fatální hypersenzitivní (anafylaktické/anafylaktoidní [včetně šoku]) reakce. Tyto reakce se pravděpodobněji objevují u osob s polyvalentní alergií v anamnéze. Závažné hypersenzitivní reakce vyžadují přerušování podávání antibiotika a mohou vyžadovat podání epinefrinu a další neodkladná opatření.

Přípravek Kezutin může způsobit závažné kožní nežádoucí účinky, jako jsou Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky a akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (viz bod 4.8). Pokud se u pacientů objeví kožní vyrážka, je třeba je pečlivě sledovat a v případě progresu lézí piperacilin/tazobaktam vysadit.

Hemofagocytární lymfocytóza (HLH): U pacientů léčených piperacilinem/tazobaktamem byly hlášeny případy HLH, často po léčbě delší než 10 dní. HLH je život ohrožující syndrom patologické aktivity imunitního systému, který je charakterizován klinickými známkami a příznaky rozsáhlého systémového zánětu (jako jsou horečka, hepatosplenomegalie, hypertricyglycerolemie, hypofibrinogenemie, vysoká hladina feritinu v séru, cytopenie a hemofagocytóza). Pacienty, u nichž se objeví časné projevy patologické aktivity imunitního systému, je třeba okamžitě vyšetřit. Pokud je diagnostikována HLH, je třeba léčbu piperacilinem/tazobaktamem ukončit.

Pseudomembranózní kolitida vyvolaná antibiotiky se může projevit závažným, přetrvávajícím průjmem, který může být život ohrožující. První příznaky pseudomembranózní kolitidy se mohou objevit v průběhu antibakteriální léčby nebo po jejím ukončení. V takových případech je třeba léčbu přípravkem Kezutin přerušit.

Léčba piperacilinem/tazobaktamem může mít za následek vznik rezistentních mikroorganismů, které mohou způsobovat superinfekce.

U některých pacientů léčených beta-laktamy se objevily krvácivé projevy. Tyto reakce byly někdy spojeny s abnormalitami v koagulačních testech, například doby srážlivosti, agregace trombocytů a protrombinového času a jsou pravděpodobnější u pacientů se selháním ledvin. Pokud se krvácivé projevy objeví, je třeba léčbu antibiotiky přerušit a zahájit vhodnou terapii.

Zejména při dlouhodobé terapii se mohou objevit leukopenie a neutropenie. Proto je třeba provádět pravidelné kontroly krevního obrazu.

Podobně jako při léčbě jinými peniciliny se mohou při podávání vysokých dávek objevit neurologické komplikace ve formě křečí (záchvatů), zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.8).

U pacientů s nízkými rezervami draslíku nebo u pacientů, kteří současně užívají léky, které mohou snižovat hladiny draslíku, se může objevit hypokalemie. U těchto pacientů je vhodné pravidelné stanovování koncentrace elektrolytů.

### **Porucha funkce ledvin**

Vzhledem k potenciální nefrotoxicitě (viz bod 4.8) má být piperacilin/tazobaktam používán s opatrností u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo u hemodialyzovaných pacientů.

Intravenózní dávky a intervaly podávání je třeba upravit podle stupně poruchy funkce ledvin (viz bod 4.2).

V sekundární analýze s použitím údajů z rozsáhlé multicentrické randomizované kontrolované studie, kdy byla zkoumána rychlost glomerulární filtrace (GFR) po podání často používaných antibiotik u kriticky nemocných pacientů, bylo použití piperacilinu/tazobaktamu spojeno s nižší mírou reverzibilních zlepšení GFR v porovnání s jinými antibiotiky. Tato sekundární analýza dospěla k závěru, že kombinace piperacilin/tazobaktam byla u těchto pacientů příčinou zpožděné renální obnovy.

Současné použití piperacilinu/tazobaktamu a vankomycinu může být spojeno se zvýšeným výskytem akutního poškození ledvin (viz bod 4.5).

Přípravek Kezutin obsahuje 216 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 10,8 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

To je třeba vzít v úvahu u pacientů na dietě s kontrolovaným příjmem sodíku.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### **Nedepolarizující myorelaxancia**

Piperacilin používaný současně s vekuroniem byl označen za příčinu prodloužení neuromuskulární blokády způsobené vekuroniem. Vzhledem k podobnému mechanismu působení se očekává, že neuromuskulární blokáda způsobovaná všemi nedepolarizujícími myorelaxancii, se může v přítomnosti piperacilinu prodloužit.

### **Antikoagulancia**

Při současném podávání heparinu, perorálních antikoagulancií a jiných léčiv, které mohou ovlivnit systém srážlivosti krve včetně funkce trombocytů, je třeba častěji provádět vhodné koagulační testy a pravidelně sledovat jejich parametry.

### **Methotrexát**

Piperacilin může snižovat vylučování methotrexátu; proto je třeba u pacientů sledovat hladiny methotrexátu v séru, aby se předešlo toxicitě této látky.

### **Probenecid**

Podobně jako u ostatních penicilinů způsobuje současné podávání probenecidu a piperacilinu/tazobaktamu prodloužení poločasu vylučování a pokles renální clearance jak u piperacilinu, tak u tazobaktamu. Vrcholové koncentrace obou látek v plazmě se však nemění.

### **Aminoglykosidy**

Piperacilin, ať už samostatně, nebo s tazobaktamem, významně nezměnil farmakokinetiku tobramycinu u pacientů s normální funkcí ledvin a s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin. Rovněž farmakokinetika piperacilinu, tazobaktamu a metabolitu M1 nebyla významně změněna podáním tobramycinu.

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin byla prokázána inaktivace tobramycinu a gentamicinu piperacilinem.

Informace související s podáním piperacilinu/tazobaktamu s aminoglykosidy viz body 6.2 a 6.6.

### **Vankomycin**

Studie ukázaly zvýšený výskyt akutního poškození ledvin u pacientů, kterým byl současně podáván piperacilin/tazobaktam a vankomycin, ve srovnání se samotným vankomycinem (viz bod 4.4). Některé z těchto studií uváděly, že interakce je závislá na dávce vankomycinu. Mezi piperacilinem/tazobaktamem a vankomycinem nebyly zaznamenány žádné farmakokinetické interakce.

### **Vliv na laboratorní testy**

Neenzymatické metody stanovení glukózy v moči mohou vést k falešně pozitivním výsledkům, stejně jako při podávání jiných penicilinů. Proto je třeba provádět při léčbě přípravkem Kezutin enzymatické stanovení glukózy v moči.

Řada chemických metod ke stanovení bílkovin v moči může vést k falešně pozitivním výsledkům. Stanovení bílkovin pomocí testovacích proužků není ovlivněno.

Přímý Coombsův test může být pozitivní.

Testy Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA mohou vést k falešně pozitivním výsledkům u pacientů dostávajících piperacilin/tazobaktam. Byly hlášeny zkřížené reakce s jinými než aspergilovými polysacharidy a polyfuranózy s testem Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA. Pozitivní výsledky výše uvedených testů u pacientů, kteří dostávají piperacilin/tazobaktam, mají být potvrzeny dalšími diagnostickými metodami.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Údaje o podávání piperacilinu/tazobaktamu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici.

Studie u zvířat prokázaly vývojovou toxicitu, ale nikoliv teratogenitu v dávkách toxických pro matku (viz bod 5.3).

Piperacilin a tazobaktam procházejí přes placentu. Piperacilin/tazobaktam mají být během těhotenství používány pouze v případě, že jsou jasně indikovány a že očekávaný přínos převažuje nad možnými riziky pro těhotnou ženu a plod.

### Kojení

Piperacilin se v nízkých koncentracích vylučuje do mateřského mléka. Koncentrace tazobaktamu v mateřském mléce nebyly doposud studovány. Kojící ženy mají být léčeny piperacilinem/tazobaktamem, pouze pokud očekávaný přínos převažuje nad možnými riziky pro ženu a dítě.

### Fertilita

Studie fertility u potkanů neprokázaly vliv na fertilitu a schopnost páření po intraperitoneálním podání tazobaktamu nebo kombinace piperacilinu/tazobaktamu (viz bod 5.3.).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

## **4.8 Nežádoucí účinky**

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem je průjem (objevuje se u 1 z 10 pacientů).

Z nejzávažnějších nežádoucích účinků se pseudomembranózní kolitida a toxická epidermální nekrolýza vyskytují u 1 až 10 pacientů z 10 000. Frekvence výskytu pancytopenie, anafylaktického šoku a Stevensova-Johnsonova syndromu nemohou být z dostupných údajů stanoveny.

V následující tabulce jsou nežádoucí účinky uvedeny podle tříd orgánových systémů a preferovaných termínů mezinárodní lékařské terminologie MedDRA. V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

<b>Třída systémových orgánů</b>	<b>Velmi časté (≥1/10)</b>	<b>Časté (≥1/100 až &lt;1/10)</b>	<b>Méně časté (≥1/1 000 až &lt;1/100)</b>	<b>Vzácné (≥1/10 000 až &lt; 1/1 000)</b>	<b>Není známo (z dostupných údajů nelze určit)</b>
<b>Infekce a infestace</b>		kandidová infekce*		pseudomembranózní kolitida	
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>		trombocytopenie, anémie*	leukopenie	agranulocytóza	pancytopenie*, neutropenie, hemolytická anémie*, trombocytóza*, eozinofilie*

<b>Poruchy imunitního systému</b>					anafylaktoidní šok*, anafylaktický šok*, anafylaktoidní reakce*, anafylaktická reakce*, hypersenzitivita*
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>			hypokalemie		
<b>Psychiatrické poruchy</b>		insomnie			delirium*
<b>Poruchy nervového systému</b>		bolest hlavy,	záchvaty*		
<b>Cévní poruchy</b>			hypotenze, flebitida, tromboflebitida, návaly horka		
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>				epistaxe	eozinofilní pneumonie
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Průjem	bolest břicha, zvracení, zácpa, nauzea, dyspepsie		stomatitida	
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>					hepatitida*, žloutenka

<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>		vyrážka, pruritus	erythema multiforme*, kopřivka, makulopapulózní vyrážka*	toxická epidermální nekrolýza*	Stevensův-Johnsonův syndrom*, exfoliativní dermatitida, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)*, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)*, bulózní dermatitida, purpura
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>			artralgie, myalgie		
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>					selhání ledvin, tubulointersticiální nefritida*
<b>Celkové poruchy reakce v místě aplikace</b>		pyrexie, reakce v místě vpichu	zimnice		
<b>Vyšetření</b>		zvýšení hladiny aminotransferázy, zvýšení hladiny aspartátamino-transferázy, snížení hladiny celkové bílkoviny, snížení hladiny albuminu v krvi, pozitivní přímý Coombsův test, zvýšení hladiny kreatininu v krvi, zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení hladiny močoviny v krvi, prodloužení	snížení hladiny glukózy v krvi, zvýšení hladiny bilirubinu v krvi, prodloužení protrombinového času		prodloužení doby krvácení, zvýšení hladiny gamaglutamyl-transferázy

		aktivovaného parciálního tromboplastinové- ho času			
--	--	---	--	--	--

\*nežádoucí účinek zaznamenaný po uvedení přípravku na trh

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

#### Účinky třídy beta-laktamových antibiotik

Beta-laktamová antibiotika, včetně piperacilinu/tazobaktamu, mohou vést k projevům encefalopatie a křečím (viz bod 4.4).

#### **Hlášení podezření na nežádoucí účinky**

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

#### **4.9 Předávkování**

##### **Symptomy**

Objevila se postmarketingová hlášení předávkování piperacilinem/tazobaktamem. Většina těchto zaznamenaných událostí zahrnujících nauzeu, zvracení a průjem byla také hlášena při běžné doporučené dávce. Pacienti mohou zaznamenat neuromuskulární dráždivost nebo křeče, pokud se intravenózně podají vyšší než doporučené dávky (zejména u pacientů s renálním selháním).

##### **Léčba**

V případě předávkování je třeba léčbu piperacilinem/tazobaktamem přerušit. Specifická protilátka není známa.

Léčba má být podpůrná a symptomatická, podle klinických projevů pacienta.

Nadměrné koncentrace piperacilinu nebo tazobaktamu v séru mohou být sníženy hemodialýzou (viz bod 4.4).

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, kombinace penicilinů včetně inhibitorů beta-laktamáz

ATC kód: J01CR05

#### **Mechanismus účinku**

Piperacilin, širokospektrý semisyntetický penicilin, působí baktericidně inhibicí syntézy septa a buněčné stěny.

Tazobaktam, beta-laktam strukturálně podobný penicilinům, je inhibitor mnoha beta-laktamáz, které často způsobují rezistenci na peniciliny a cefalosporiny, ale neinhibuje enzymy AmpC nebo metalobeta-laktamázy. Tazobaktam rozšiřuje antibiotické spektrum piperacilinu, které tak zahrnuje mnoho bakterií produkujících beta-laktamázu, které k samotnému piperacilinu získaly rezistenci.

### Farmakokinetické/farmakodynamické účinky

Čas nad minimální inhibiční koncentrací ( $T > MIC$ ) se považuje za hlavní farmakodynamický ukazatel účinnosti piperacilinu.

### Mechanismus rezistence

Dva hlavní mechanismy rezistence k piperacilinu/tazobaktamu jsou:

- Inaktivace složky piperacilinu beta-laktamázy, které nejsou inhibovány tazobaktamem: betalaktamázy v molekulární třídě B, C a D.
- Změna proteinů vázajících penicilin (PBP), což má za následek snížení afinity piperacilinu k molekulárnímu cíli v bakterii.

Změny permeability bakteriální membrány, stejně jako exprese mnohalékových efluxních pump, navíc mohou způsobit vznik bakteriální rezistence k piperacilinu/tazobaktamu nebo se na jejím vzniku podílet zejména u gramnegativních bakterií.

### Hraniční hodnoty testování citlivosti

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) stanovil pro testování citlivosti tato kritéria interpretace minimální inhibiční koncentrace (MIC) piperacilinu/tazobactamu:

[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

### Citlivost

Prevalence získané rezistence se u vybraných druhů může měnit podle zeměpisné polohy a v závislosti na čase. Je třeba znát lokální informace, obzvláště v případě léčby závažných infekcí. Radu odborníka je nutné vyhledat, když je lokální prevalence rezistence taková, že použití agens alespoň u některých typů infekcí je sporné.

<b><u>Roztřídění relevantních druhů podle citlivosti k piperacilinu/tazobaktamu</u></b>
<b>BEŽNĚ CITLIVÉ DRUHY</b>
<u>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</u>
<i>Enterococcus faecalis</i> (pouze izoláty citlivé k ampicilinu nebo penicilinu)
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (pouze izoláty citlivé k meticilinu)
<i>Staphylococcus</i> spp., <i>koaguláza negativní</i> (pouze izoláty citlivé k meticilinu)
<i>Streptococcus agalactiae</i> (Streptokoky skupiny B)†
<i>Streptococcus pyogenes</i> (Streptokoky skupiny A)†
<u>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</u>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Proteus mirabilis</i>

<u>Anaerobní grampozitivní mikroorganismy</u> <i>Clostridium</i> spp. <i>Eubacterium</i> spp. Anaerobní grampozitivní koky††
Anaerobní gramnegativní mikroorganismy Skupina <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Porphyromonas</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.
<b>DRUHY, U NICHŽ MŮŽE ZÍSKANÁ REZISTENCE PŘEDSTAVOVAT PROBLÉM</b>
<u>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> † Skupina viridujících streptokoků† <u>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <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> ssp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> spp.
<b>PŘIROZENĚ REZISTENTNÍ MIKROORGANISMY</b>
<u>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</u> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella</i> spp. <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Jiné mikroorganismy</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
† Streptokoky nejsou bakterie produkující β-laktamázu; rezistence těchto mikroorganismů je způsobena změnami v proteinech vázajících penicilin (PBP), a proto jsou citlivé izoláty citlivé na samotný piperacilin. Rezistence na penicilin nebyla u <i>S. pyogenes</i> hlášena. †† Včetně <i>Anaerococcus</i> , <i>Finegoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> a <i>Peptostreptococcus</i> spp.

Studie Merino (infekce krevního oběhu způsobené producenty ESBL)

V prospektivní randomizované klinické studii non-inferiority s paralelními skupinami nevedla definitivní (tj. na základě citlivosti potvrzené *in vitro*) léčba piperacilinem/tazobaktamem ve srovnání s meropenem k horší (non-inferiorní) 30denní mortalitě u dospělých pacientů s infekcemi krevního oběhu způsobené *E. coli* nebo *K. pneumoniae* necitlivými na ceftriaxon.

Celkem 23 ze 187 pacientů (12,3 %) randomizovaných k léčbě piperacilinem/tazobaktamem dosáhlo primárního výsledku mortality po 30 dnech ve srovnání se 7 ze 191 (3,7 %) pacientů randomizovaných k léčbě meropenemem (rozdíl rizik, 8,6 % [jednostranný 97,5% CI - ∞ až 14,5 %]; P = 0,90 pro non-inferioritu). Rozdíl nesplňoval 5% hranici non-inferiority.

Účinky byly konzistentní v analýze populace podle protokolu, přičemž 18 ze 170 pacientů (10,6 %) dosáhlo primárního výsledku ve skupině léčené piperacilinem/tazobaktamem ve srovnání se 7 ze 186 (3,8 %) pacientů ve skupině léčené meropenemem (rozdíl rizik, 6,8 % [jednostranný 97,5% CI, - ∞ až 12,8 %]; P = 0,76 pro non-inferioritu).

Ke klinickému a mikrobiologickému vyléčení (sekundární výsledky) do 4. dne došlo u 121 ze 177 pacientů (68,4 %) ve skupině léčené piperacilinem/ tazobaktamem ve srovnání se 138 ze 185 (74,6 %) pacientů randomizovaných k léčbě meropenemem (rozdíl rizik, 6,2 % [95% CI - 15,5 až 3,1 %]; P = 0,19). U sekundárních výsledků byly statistické testy oboustranné, přičemž za významnou byla považována hodnota P < 0,05.

V této studii byla zjištěna nerovnováha v mortalitě mezi studovanými skupinami. Předpokládalo se, že úmrtí ve skupině léčené piperacilinem/tazobaktamem souvisí spíše se základními onemocněními než s konkominantní infekcí.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Nejvyšší koncentrace piperacilinu a tazobaktamu po podání 4 g/0,5 g v průběhu 30 minut intravenózní infuzí je 298 µg/ml, respektive 34 µg/ml.

### Distribuce

Jak piperacilin, tak tazobaktam se přibližně ze 30 % vážou na plazmatické bílkoviny. Vazba piperacilinu nebo tazobaktamu na protein není ovlivněna přítomností druhé složky. Vazba metabolitu tazobaktamu na bílkoviny je nepatrná.

Piperacilin/tazobaktam se široce distribuují do tkání a tělesných tekutin včetně střevní sliznice, žlučníku, plic, žluči a kostí. Průměrné koncentrace ve tkáních představují obecně 50 až 100% koncentrace v plazmě. Distribuce do mozkomíšního moku je malá u pacientů s nezanícenými mozgovými plenami, stejně jako u jiných penicilinů.

### Biotransformace

Piperacilin se metabolizuje na menší, mikrobiologicky aktivní, desethyl metabolit. Tazobaktam se metabolizuje na jediný metabolit, o kterém bylo zjištěno, že je mikrobiologicky inaktivní.

### Eliminace

Piperacilin a tazobaktam se vylučují ledvinami glomerulární filtrací a tubulární sekrecí.

Piperacilin se vylučuje rychle v nezměněném stavu, přičemž 68 % podané dávky se objevuje v moči. Tazobaktam a jeho metabolit se eliminují primárně renální exkrecí, přičemž 80 % podané dávky se objevuje v nezměněném stavu a zbytek ve formě jediného metabolitu.

Piperacilin, tazobaktam a desethylpiperacilin se také vylučují do žluče.

Po podání jedné nebo více dávek piperacilinu/tazobaktamu zdravým osobám se poločas eliminace piperacilinu a tazobaktamu z plazmy pohyboval od 0,7 do 1,2 hodiny a nebyl ovlivněn dávkou nebo

délkou trvání infuze. Poločas vylučování jak piperacilinu, tak tazobaktamu se zvýší se snižující se renální clearance.

Tazobaktam významně nemění farmakokinetiku piperacilinu. Zdá se, že piperacilin mírně snižuje clearance tazobaktamu.

### **Zvláštní skupiny pacientů**

U pacientů s jaterní cirhózou se poločas vylučování piperacilinu zvyšuje přibližně o 25 % a tazobaktamu o 18 % ve srovnání se zdravými osobami.

Poločas vylučování piperacilinu a tazobaktamu se prodlužuje se snižující se clearance kreatininu. Při clearance kreatininu nižší než 20 ml/min je prodloužení dvojnásobné u piperacilinu a čtyřnásobné u tazobaktamu ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin.

Hemodialýzou se odstraní 30 % až 50 % piperacilinu/tazobaktamu a navíc 5 % dávky tazobaktamu ve formě metabolitu tazobaktamu. Peritoneální dialýzou se odstraní přibližně 6 % dávky piperacilinu a 21 % dávky tazobaktamu, přičemž až 18 % dávky tazobaktamu se odstraní ve formě metabolitu tazobaktamu.

### *Pediatrická populace*

V populační farmakokinetické analýze byla odhadnutá clearance u 9měsíčních až 12letých pacientů srovnatelná s dospělými, s populační průměrnou hodnotou (SE) 5,64 (0,34) ml/min/kg. Odhad clearance piperacilinu je pro pediatrické pacienty ve věku 2-9 měsíců 80 % této hodnoty. Populační průměr (SE) pro distribuční objem piperacilinu je 0,243 (0,011) l/kg a je nezávislý na věku.

### *Starší pacienti*

U starších osob byl průměrný poločas vylučování piperacilinu a tazobaktamu ve srovnání s mladšími subjekty o 32 %, respektive o 55 % delší. Tento rozdíl může být způsoben změnami v clearance kreatininu souvisejícími s věkem.

### *Rasa*

Ve farmakokinetice piperacilinu a tazobaktamu nebyly pozorovány žádné rozdíly mezi asijskými (n=9) a bělošskými (n=9) zdravými dobrovolníky, kteří dostali jednorázovou dávku 4 g/0,5 g.

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

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

Studie fertility a obecně reprodukce u potkanů po intraperitoneálním podání tazobaktamu nebo kombinace piperacilinu/tazobaktamu odhalila, souběžně s mateřskou toxicitou, pokles ve velikosti vrhu a nárůst případů zpožděné osifikace plodů a variací žeber. Fertilita generace F1 a embryonální vývoj generace F2 nebyly poškozeny.

Studie teratogenity u potkanů a myši po intravenózním podání tazobaktamu nebo kombinace piperacilinu/tazobaktamu ukázala nepatrné snížení hmotnosti plodu při dávkách toxických pro matku. Teratogenní účinky nebyly zjištěny.

Peri/postnatální vývoj byl u potkanů po intraperitoneálním podání tazobaktamu nebo kombinace piperacilinu/tazobaktamu poškozen (snížená hmotnost plodu, zvýšení počtu mrtvě narozených mláďat, zvýšená úmrtnost mláďat) souběžně s toxicitou pro matku.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Žádné.

### 6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Pokud se přípravek Kezutin používá současně s jiným antibiotikem (např. aminoglykosidy), musí se obě látky podávat odděleně. Mísení beta-laktamů s aminoglykosidem *in vitro* může mít za následek značnou inaktivaci aminoglykosidu.

Přípravek Kezutin se nemá mísit s dalšími látkami v injekční stříkačce nebo infuzní láhvi, protože jejich kompatibilita nebyla potvrzena.

Přípravek Kezutin má být podáván v infuzním setu odděleně od ostatních léčivých přípravků, pokud není prokázána kompatibilita.

Vzhledem k chemické nestabilitě se nesmí přípravek Kezutin používat s roztoky obsahujícími pouze hydrogenuhličitan sodný.

Přípravek Kezutin není kompatibilní s Ringer-laktátem (Hartmannovým roztokem) a nemá se podávat současně infuzní linkou s použitím Y spojky.

Přípravek Kezutin se nesmí přidávat ke krevním derivátům nebo albuminovým hydrolyzátům.

### 6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička: 3 roky.

Po rekonstituci: chemická a fyzikální stabilita před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 25 °C a po dobu 48 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C po rekonstituci jedním z kompatibilních rozpouštědel.

Po naředění: Chemická a fyzikální stabilita před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 25 °C a po dobu 48 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C po naředění jedním z kompaktních rozpouštědel.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchování před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a obvykle nemají být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud rekonstituce a ředění neproběhly za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

## 6.5. Druh obalu a obsah balení

Skleněná lahvička třídy I s brombutylovou pryžovou zátkou a odtrhovacím víčkem.

Velikosti balení: 1 nebo 10 injekčních lahviček

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Rekonstituci a ředění je potřeba provádět za aseptických podmínek. Roztok je před podáním třeba zkontrolovat vizuálně kvůli částicím a změnám v zabarvení. Roztok je možné použít pouze, pokud je čirý a neobsahuje žádné částice.

### Intravenózní podání

Rekonstituujte obsah jedné injekční lahvičky v objemu rozpouštědla podle níže uvedené tabulky, použijte jedno z kompatibilních rozpouštědel pro rekonstituci. Míchejte krouživým pohybem, dokud se prášek nerozpustí. Při nepřetržitém míchání dojde k rozpuštění obvykle během 5 až 10 minut (podrobnosti ohledně zacházení viz níže).

Obsah injekční lahvičky	Objem rozpouštědla*, které se má přidat do injekční lahvičky	Objem výtlačku	Přibližná koncentrace na ml
4 g/0,5 g (4 g piperacilinu a 0,5 g tazobaktamu)	20 ml	3 ml	piperacilin: 173,9 mg/ml tazobaktam: 21,7 mg/ml

#### \* Kompatibilní rozpouštědla pro rekonstituci:

- 0,9% (9 mg/ml) roztok chloridu sodného
- Sterilní voda pro injekci<sup>(1)</sup>
- 5% roztok glukózy

<sup>(1)</sup> Maximální doporučený objem sterilní vody pro injekci na jednu dávku je 50 ml.

Rekonstituované roztoky je třeba odebrat z injekční lahvičky pomocí injekční stříkačky. Po rekonstituci provedené podle pokynů bude obsah injekční lahvičky odebraný injekční stříkačkou obsahovat deklarované množství piperacilinu a tazobaktamu.

Rekonstituované roztoky lze dále ředit na požadovaný objem (např. 50 ml až 150 ml) jedním z následujících kompatibilních ředících roztoků:

- 0,9% (9 mg/ml) roztok chloridu sodného na injekci
- 5% roztok glukózy
- 6% roztok v 0,9% (9 mg/ml) roztoku chloridu sodného

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

Pouze pro jednorázové použití. Veškerý nepoužitý roztok zlikvidujte.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

ARDEZ Pharma, spol. s r. o.  
V Borovičkách 278,  
252 26 Kosůř  
Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

15/536/21-C

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

8. 2. 2024

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

2. 8. 2024