

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Piperacillin/Tazobactam Kabi 2 g + 0,25 g, proszek do sporządzania roztworu do infuzji.
Piperacillin/Tazobactam Kabi 4 g + 0,5 g, proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Każda fiolka zawiera 2 g piperacyliny (*Piperacillinum*) (w postaci soli sodowej) i 0,25 g tazobaktamu (*Tazobactamum*) (w postaci soli sodowej).

Jedna fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 4,7 mmol (108 mg) sodu.

Piperacillin/Tazobactam Kabi 4 g + 0,5 g:

Każda fiolka zawiera 4 g piperacyliny (*Piperacillinum*) (w postaci soli sodowej) i 0,5 g tazobaktamu (*Tazobactamum*) (w postaci soli sodowej).

Jedna fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 9,4 mmol (216 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Biały lub prawie biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Piperacillin/Tazobactam Kabi jest wskazany w leczeniu wymienionych niżej zakażeń u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Dorośli i młodzież

- Ciężkie zapalenie płuc, w tym szpitalne zapalenie płuc oraz zapalenie płuc związane ze stosowaniem respiratora.
- Powikłane zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek).
- Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej.
- Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zakażenia stopy cukrzycowej).

Leczenie pacjentów z bakteriami, która przebiega w powiązaniu z zakażeniami wymienionymi powyżej lub podejrzewa się, że przebiega w powiązaniu z tymi zakażeniami.

Piperacillin/Tazobactam Kabi można stosować w leczeniu pacjentów z neutropenią, u których wystąpiła gorączka, prawdopodobnie spowodowana zakażeniem bakteryjnym.

Dzieci w wieku od 2 do 12 lat

- Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej.

Piperacillin/Tazobactam Kabi można stosować w leczeniu dzieci z neutropenią, u których wystąpiła gorączka, prawdopodobnie spowodowana zakażeniem bakteryjnym.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka i częstość podawania produktu leczniczego Piperacillin/Tazobactam Kabi zależy od ciężkości i lokalizacji zakażenia oraz od przewidywanych patogenów.

Dorośli i młodzież

Zakażenia

Zwykle stosowana dawka to 4 g piperacyliny i 0,5 g tazobaktamu, podawane co 8 godzin.

W leczeniu szpitalnego zapalenia płuc oraz zakażeń bakteryjnych u pacjentów z neutropenią zalecana dawka wynosi 4 g piperacyliny i 0,5 g tazobaktamu, podawane co 6 godzin. Ten sposób dawkowania można również zastosować u pacjentów z innymi szczególnie ciężkimi wskazaniami.

Poniższa tabela przedstawia częstotliwość podawania i dawki zalecane u dorosłych i młodzieży, w zależności od wskazania lub stanu pacjenta.

Częstotliwość podawania produktu leczniczego	Piperacillin/Tazobactam Kabi 4 g + 0,5 g
Co 6 godzin	Ciężkie zapalenie płuc
	Pacjenci z neutropenią, u których wystąpiła gorączka, prawdopodobnie spowodowana zakażeniem bakteryjnym
Co 8 godzin	Powikłane zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek)
	Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej
	Zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zakażenia stopy cukrzycowej)

Zaburzenia czynności nerek

Dawkę dożylną należy dobrać odpowiednio do stopnia aktualnego zaburzenia czynności nerek (każdego pacjenta należy ściśle obserwować w kierunku wystąpienia objawów toksyczności produktu leczniczego; wielkość dawek i przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami należy dostosowywać indywidualnie):

Klirens kreatyniny (ml/min)	Piperacillin/Tazobactam Kabi (zalecana dawka)
>40	Nie ma konieczności modyfikacji dawki
20-40	Maksymalna zalecana dawka: 4 g + 0,5 g co 8 godzin
<20	Maksymalna zalecana dawka: 4 g + 0,5 g co 12 godzin

U pacjentów leczonych hemodializami należy podać jedną dodatkową dawkę piperacyliny / tazobaktamu 2 g + 0,25 g po każdej dializie, ponieważ w wyniku hemodializy 30%-50% dawki piperacyliny zostaje usunięte z organizmu w ciągu 4 godzin.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 5.2).

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w podeszłym wieku, u których czynność nerek jest prawidłowa lub u których klirens kreatyniny wynosi ponad 40 ml/min.

Dzieci (w wieku od 2 do 12 lat)

Zakażenia

Poniższa tabela przedstawia częstotliwość podawania i dawki wg masy ciała u dzieci w wieku 2-12 lat w zależności od wskazania lub stanu pacjenta:

Dawka wg masy ciała oraz częstotliwość podawania leku	Wskazanie lub stan pacjenta
80 mg piperacyliny i 10 mg tazobaktamu na kg masy ciała, co 6 godzin	Dzieci z neutropenią, u których wystąpiła gorączka, prawdopodobnie spowodowana zakażeniem bakteryjnym*
100 mg piperacyliny i 12,5 mg tazobaktamu na kg masy ciała, co 8 godzin	Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej*

* Nie należy przekroczyć maksymalnej dawki 4 g + 0,5 g w ciągu 30 minut.

Zaburzenia czynności nerek

Dawkę dożylną należy dobrać odpowiednio do stopnia aktualnego zaburzenia czynności nerek (każdego pacjenta należy ściśle obserwować, czy nie występują objawy toksyczności leku; należy odpowiednio dostosować dawkę leku i przerwy pomiędzy dawkami).

Klirens kreatyniny (ml/min)	Piperacillin/Tazobactam Kabi (zalecana dawka)
>50	Nie ma konieczności modyfikacji dawki
≤50	70 mg piperacyliny i 8,75 mg tazobaktamu na kg masy ciała, co 8 godzin

Dzieciom leczonym hemodializami należy podawać jedną dodatkową dawkę 40 mg piperacyliny i 5 mg tazobaktamu na kg masy ciała po każdej dializie.

Stosowanie u dzieci w wieku poniżej 2 lat

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Piperacillin/Tazobactam Kabi u dzieci w wieku 0-2 lat.

Brak danych z kontrolowanych badań klinicznych.

Długość leczenia

W większości wskazań długość leczenia wynosi zwykle 5 do 14 dni. Jednakże długość leczenia należy określać w zależności od ciężkości zakażenia, patogenu(ów) oraz stanu klinicznego pacjenta i postępu bakteriologicznego choroby.

Sposób podawania

Piperacillin/Tazobactam Kabi podaje się w infuzji dożylniej (trwającej 30 minut).

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do podania, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne, inne penicyliny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego.

Stwierdzona w wywiadzie ostra, ciężka reakcja nadwrażliwości na jakikolwiek antybiotyk beta-laktamowy (np. cefalosporyna, monobaktam, karbapenem).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wybierając piperacylinę z tazobaktamem do leczenia danego pacjenta należy wziąć pod uwagę zasadność zastosowania półsyntetycznej penicyliny o szerokim spektrum działania, w oparciu o takie czynniki jak ciężkość zakażenia oraz rozpowszechnienie oporności na inne odpowiednie leki przeciwbakteryjne.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Piperacillin/Tazobactam Kabi należy zebrać dokładny wywiad, dotyczący występowania u pacjenta w przeszłości reakcji nadwrażliwości na penicyliny, inne antybiotyki beta-laktamowe (np. cefalosporyny, monobaktamy, karbapenemy) i inne alergeny. U pacjentów leczonych penicylinami, w tym piperacyliną z tazobaktamem, opisywano ciężkie reakcje nadwrażliwości (anafilaktyczne lub rzekomooanafilaktyczne, w tym wstrząs), niekiedy powodujące zgon. Reakcje te występują częściej u osób ze stwierdzoną w wywiadzie nadwrażliwością na wiele alergenów. W razie wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy odstawić antybiotyk, może być konieczne podanie adrenaliny lub podjęcie innego postępowania ratunkowego.

Jeśli u pacjenta występuje ciężka, długo utrzymująca się biegunka, należy wziąć pod uwagę wystąpienie wywołanego przez antybiotyk i zagrażającego życiu rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy. Objawy rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy mogą wystąpić podczas lub po zakończeniu leczenia antybiotykiem. Należy wówczas natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Piperacillin/Tazobactam Kabi.

Leczenie produktem leczniczym Piperacillin/Tazobactam Kabi może powodować pojawienie się szczepów opornych, mogących wywoływać nadkażenia.

U niektórych pacjentów otrzymujących antybiotyki beta-laktamowe występowały krwawienia. Niekiedy występowały jednocześnie zmiany wyników testów krzepliwości (czas krzepnięcia, agregacja płytek, czas protrombinowy). Częściej obserwowano to u pacjentów z niewydolnością nerek. W razie wystąpienia krwawienia należy odstawić antybiotyk i rozpocząć odpowiednie postępowanie.

Podczas leczenia, zwłaszcza długotrwałego, może wystąpić leukopenia i neutropenia. Z tego względu należy okresowo kontrolować czynność krwiotwórczą.

Podobnie jak podczas stosowania innych penicylin, podczas podawania dużych dawek produktu leczniczego mogą wystąpić powikłania neurologiczne w postaci drgawek, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek.

Każda fiolka produktu leczniczego Piperacillin/Tazobactam Kabi 2 g + 0,25 g zawiera 4,7 mmol (108 mg) sodu, a Piperacillin/Tazobactam Kabi 4 g + 0,5 g zawiera 9,4 mmol (216 mg) sodu. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

U pacjentów ze zmniejszoną rezerwą potasu w organizmie oraz u chorych leczonych równocześnie innymi produktami zmniejszającymi stężenie potasu może wystąpić hipokaliemia; u tych pacjentów wskazane jest okresowe oznaczanie elektrolitów.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie

Piperacylina podana jednocześnie z wekuronium przedłuża czas trwania blokady nerwowo-mięśniowej, wywołanej przez wekuronium. Można oczekiwać, że wskutek podobnego mechanizmu działania, blokada nerwowo-mięśniowa powodowana przez jakikolwiek niedepolaryzujący lek zwiotczający mięśnie, może być przedłużona w obecności piperacyliny.

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Podczas równoczesnego podawania heparyny, doustnych leków przeciwzakrzepowych i innych substancji mogących wpływać na proces krzepnięcia krwi, w tym na czynność płytek, należy częściej niż zazwyczaj określać parametry krzepliwości i regularnie je monitorować.

Metotreksat

Piperacylina może zmniejszać wydalanie metotreksatu. Z tego względu należy monitorować stężenie metotreksatu w surowicy krwi w celu uniknięcia wystąpienia jego toksyczności.

Probenecyd

Podobnie jak w przypadku innych penicylin, równoczesne podawanie probenecydu i piperacyliny z tazobaktamem przedłuża okres półtrwania i zmniejsza klirens nerkowy zarówno piperacyliny, jak i tazobaktamu; jednakże maksymalne stężenia obu substancji w osoczu nie ulegają zmianie.

Aminoglikozydy

Piperacylina, podawana w monoterapii lub w skojarzeniu z tazobaktamem, nie spowodowała znaczącej zmiany farmakokinetyki tobramycyny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek ani u pacjentów z lekkim lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Podawanie tobramycyny nie spowodowało znaczącej zmiany farmakokinetyki piperacyliny, tazobaktamu ani metabolitu M1.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wykazano obserwowano unieczynnianie tobramycyny i gentamycyny przez piperacylinę.

Informacje dotyczące podawania piperacyliny i tazobaktamu z aminoglikozydami, patrz punkt 6.2.

Wankomycyna

Nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznych między piperacyliną z tazobaktamem a wankomycyną.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Podobnie jak w przypadku innych penicylin, stosowanie nieenzymatycznych metod oznaczenia glukozy w moczu może powodować fałszywie dodatnie wyniki, dlatego podczas stosowania produktu leczniczego Piperacillin/Tazobactam Kabi zaleca się oznaczanie glukozy w moczu metodami enzymatycznymi.

Wyniki wielu chemicznych metod oznaczania białka w moczu mogą być fałszywie dodatnie. Oznaczanie białka w moczu za pomocą pasków nie jest zaburzane.

Bezpośredni test Coombsa może być dodatni.

Wyniki testów Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA mogą być fałszywie dodatnie u pacjentów otrzymujących Piperacillin/Tazobactam Kabi. Odnotowano reakcje krzyżowe polisacharydów

i polifuranoz nie pochodzących z grzybów *Aspergillus*, z testem Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA.

Z tego względu dodatnie wyniki powyższych testów u pacjentów przyjmujących Piperacillin/Tazobactam Kabi należy potwierdzać innymi metodami diagnostycznymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania Piperacillin/Tazobactam Kabi u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, ale nie wykazały działania teratogennego przy zastosowaniu toksycznych dawek dla matki (patrz punkt 5.3).

Piperacylina i tazobaktam przenikają przez łożysko. Piperacylinę z tazobaktamem można stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy jest to jednoznacznie wskazane, tj. jeśli spodziewana korzyść przeważa ryzyko dla kobiety ciężarnej i dla płodu.

Karmienie piersią

Piperacylina przenika w małych ilościach do mleka ludzkiego; stężenie tazobaktamu w mleku ludzkim nie było badane. U kobiet karmiących piersią produkt leczniczy można stosować tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają ryzyko dla kobiety i dziecka.

Płodność

Badanie płodności u szczurów nie wykazały wpływu na płodność ani na kojarzenie się w parę po podaniu dootrzewnowym tazobaktamu lub skojarzenia piperacyliny z tazobaktamem (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane (występujące u 1 do 10 pacjentów na 100) to biegunka, wymioty, nudności i wysypka.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane uporządkowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej grupy o określonej częstotliwości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbyt często ≥1/1 000 do <1/100	Rzadko ≥1/10 000 do <1/1 000	Bardzo rzadko <1/10 000
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		nadkażenie drożdżakami		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		leukopenia, neutropenia, małopłytkowość	niedokrwistość, niedokrwistość hemolityczna, plamica, krwawienie z nosa, przedłużony czas krwawienia, eozynofilia	agranulocytoza, pancytopenia, przedłużony czas częściowej tromboplastyny, przedłużony czas protrombinowy, dodatni odczyn bezpośredni Coombsa, trombocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcje nadwrażliwości	reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne (w tym wstrząs)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				hipokaliemia, zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, zmniejszenie stężenia albumin we krwi, zmniejszenie stężenia białka całkowitego we krwi
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy, bezsenność		
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie, zakrzepowe zapalenie żył, zapalenie żył	uderzenia gorąca	
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, wymioty, nudności	żółtaczka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaparcie, niestrawność	rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, ból brzucha	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	zapalenie wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia gamma-glutamylotransferazy	

Klasyfikacja układów i narządów	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbyt często ≥1/1 000 do <1/100	Rzadko ≥1/10 000 do <1/1 000	Bardzo rzadko <1/10 000
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka, w tym wysypka grudkowo-plamkowa	pokrzywka, świąd	rumień wielopostaciowy, pęcherzowe zapalenie skóry, osutka	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			ból stawów, ból mięśni	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	niewydolność nerek, kanalikowo-śródmiaższowe zapalenie nerek	zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		gorączka, reakcje w miejscu wstrzyknięcia	dreszcze	

Podawanie piperacyliny związane jest ze zwiększoną częstotliwością występowania gorączki i wysypki u pacjentów z mukowiscydozą.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki przedawkowania piperacyliny z tazobaktamem. Najczęściej obserwowano nudności, wymioty i biegunkę, występujące również podczas stosowania zalecanych dawek. Po podaniu dożylnym dawek większych niż zalecane (zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek), może wystąpić zwiększona pobudliwość nerwowo-mięśniowa lub drgawki.

Leczenie

W przypadku przedawkowania należy przerwać podawanie piperacyliny z tazobaktamem. Nie jest znane specyficzne antidotum.

Należy zastosować leczenie podtrzymujące czynności życiowe i leczenie objawowe odpowiednie do stanu pacjenta.

Nadmierne stężenie piperacyliny lub tazobaktamu w osoczu można zmniejszyć stosując hemodializę (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, połączenia penicylin z inhibitorami beta-laktamazy, kod ATC: J01C R05.

Mechanizm działania

Piperacylina, półsyntetyczna penicylina o szerokim spektrum działania, działa bakteriobójczo przez hamowanie syntezy ściany komórkowej.

Tazobaktam, beta-laktam strukturalnie powiązany z penicylinami, jest inhibitorem wielu beta-laktamaz, które zwykle powodują oporność drobnoustrojów na penicyliny i cefalosporyny, ale nie hamuje enzymów AmpC ani metalo-beta-laktamaz. Tazobaktam rozszerza spektrum działania piperacyliny o wiele bakterii wytwarzających beta-laktamazy, które nabyły oporność na samą piperacylinę.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Czas, w którym stężenie w osoczu przekracza minimalne stężenie hamujące ($T > MIC$), jest głównym farmakodynamicznym wyznacznikiem skuteczności piperacyliny.

Mechanizm oporności

Dwa główne mechanizmy powstawania oporności na piperacylinę z tazobaktamem to:

- unieczynnienie piperacyliny przez te beta-laktamazy, które nie ulegają zahamowaniu przez tazobaktam: beta-laktamazy z klasy molekularnej B, C i D; ponadto tazobaktam nie zapewnia ochrony przed beta-laktamazami o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL) w grupie enzymów z klasy molekularnej A i D;
- modyfikacja białek wiążących penicylinę (PBP), co powoduje zmniejszenie powinowactwa piperacyliny do docelowych elementów cząsteczkowych bakterii.

Do powstawania oporności na piperacylinę z tazobaktamem mogą przyczynić się również zmiany przepuszczalności błony komórkowej bakterii oraz zwiększenie ekspresji wielolekowej pompy usuwającej lek z komórki, zwłaszcza w bakteriach Gram-ujemnych.

Wartości graniczne

Wartości graniczne minimalnego stężenia hamującego wg EUCAST piperacyliny z tazobaktamem (2009-12-02, v 1). Dla potrzeb badania wrażliwości stężenie tazobaktamu jest stałe i wynosi 4 mg/l.

Patogen	Wartości graniczne zależne od gatunku bakterii ($S \leq / R >$)
Enterobacteriaceae	8/16
Pseudomonas	16/16
Bakterie beztlenowe Gram-ujemne i Gram-dodatnie	8/16
Wartości graniczne niezależne od gatunku bakterii	4/16

Wrażliwość bakterii z rodzaju *Streptococcus* jest określana na podstawie wrażliwości na penicylinę. Wrażliwość bakterii z rodzaju *Staphylococcus* jest określana na podstawie wrażliwości na oksacylinę.

Wrażliwość

Występowanie nabytej oporności poszczególnych gatunków może różnić się pod względem rozkładu geograficznego oraz zmieniać się w czasie. Szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń należy korzystać z lokalnej informacji o oporności. Należy zasięgnąć porady specjalisty w sytuacji, gdy lokalna oporność powoduje, że zasadność użycia danego środka w przynajmniej niektórych rodzajach zakażeń jest wątpliwa.

Pogrupowanie gatunków bakterii wg wrażliwości na piperacylinę z tazobaktamem
GATUNKI ZWYKLE WRAŻLIWE
<u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , wrażliwy na metycylinę [‡] Rodzaj <i>Staphylococcus</i> , koagulazo-ujemny, wrażliwy na metycylinę <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus</i> z grupy B
<u>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie</u> Rodzaj <i>Clostridium</i> Rodzaj <i>Eubacterium</i> Rodzaj <i>Peptostreptococcus</i>
<u>Bakterie beztlenowe Gram-ujemne</u> Grupa <i>Bacteroides fragilis</i> Rodzaj <i>Fusobacterium</i> Rodzaj <i>Porphyromonas</i> Rodzaj <i>Prevotella</i>
GATUNKI, WŚRÓD KTÓRYCH MOŻE WYSTĄPIĆ PROBLEM OPORNOŚCI NABYTEJ
<u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Enterococcus faecium</i> ^{§,+} <i>Streptococcus pneumoniae</i> Grupa <i>Streptococcus viridans</i>
<u>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> [§] <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> Rodzaj <i>Enterobacter</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia ssp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Rodzaj <i>Serratia</i>
GATUNKI O OPORNOŚCI WRODZONEJ
<u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</u> Rodzaj <i>Legionella</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^{+,§}
<u>Inne bakterie</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
[§] Gatunki wykazujące wrodzoną umiarkowaną wrażliwość. ⁺ Gatunki, wśród których w jednym lub większej liczbie obszarów (krajów, regionów) UE obserwowano wysoki wskaźnik oporności (ponad 50%). [‡] Wszystkie gronkowce odporne na metycylinę są odporne na piperacylinę z tazobaktamem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenia piperacyliny i tazobaktamu po podaniu dawki 4 g + 0,5 g w infuzji dożyłnej trwającej 30 minut wynoszą odpowiednio 298 µg/ml i 34 µg/ml.

Dystrybucja

Piperacylina i tazobaktam wiążą się z białkami osocza w około 30%. Obecność innych związków nie wpływa na stopień wiązania. Stopień wiązania metabolitu tazobaktamu z białkami osocza jest bardzo mały.

Piperacylina z tazobaktamem dobrze przenika do tkanek i płynów ustrojowych, w tym do błony śluzowej jelit, pęcherzyka żółciowego, płuc, żółci i kości. Średnie stężenie w tkankach wynosi od 50 do 100% stężenia w osoczu. U pacjentów, u których nie ma stanu zapalnego opon mózgowych, dystrybucja do płynu mózgowo-rdzeniowego jest mała, podobnie jak w przypadku innych penicylin.

Metabolizm

Piperacylina jest metabolizowana do mniej czynnego mikrobiologicznie metabolitu deetylowego. Tazobaktam jest przekształcany do pojedynczego metabolitu, który nie działa na drobnoustroje.

Wydalenie

Piperacylina i tazobaktam są wydalane przez nerki w wyniku przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego.

Piperacylina jest wydalana szybko w postaci niezmienionej, 68% dawki pojawia się w moczu. Tazobaktam i jego metabolit są wydalane głównie przez nerki, przy czym 80% dawki wydalana się w postaci niezmienionej, a reszta jako metabolit. Piperacylina, tazobaktam i piperacylina deetylowa są również wydzielane do żółci.

U zdrowych osób okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza piperacyliny z tazobaktamem wynosi od 0,7 do 1,2 godziny po podaniu jednorazowym lub wielokrotnym. Ten okres półtrwania nie zależy od dawki ani czasu trwania infuzji dożyłnej. Okres półtrwania w fazie eliminacji, zarówno piperacyliny, jak i tazobaktamu, zwiększa się wraz ze zmniejszaniem się klirensu nerkowego.

Nie stwierdzono znaczących zmian w farmakokinetyce piperacyliny, spowodowanych tazobaktamem. Piperacylina może nieznacznie zmniejszać klirens tazobaktamu.

Szczególne grupy pacjentów

Okresy półtrwania piperacyliny i tazobaktamu u pacjentów z marskością wątroby są dłuższe odpowiednio o ok. 25% i 18% niż u osób zdrowych.

Okresy półtrwania piperacyliny i tazobaktamu wydłużają się w miarę zmniejszania się klirensu kreatyniny. Jeśli klirens kreatyniny jest mniejszy niż 20 ml/min, okres półtrwania piperacyliny jest dwukrotnie, a tazobaktamu - czterokrotnie dłuższy niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Podczas hemodializy usuwane jest 30% do 50% dawki piperacyliny z tazobaktamem oraz dodatkowo 5% dawki tazobaktamu w postaci metabolitu. Podczas dializy otrzewnowej usuwane jest 6% dawki piperacyliny i 21% dawki tazobaktamu oraz do 18% dawki tazobaktamu w postaci metabolitu.

Dzieci i młodzież

W populacyjnej analizie właściwości farmakokinetycznych, szacunkowy klirens u dzieci w wieku od 9 miesięcy do 12 lat był porównywalny do obserwowanego u osób dorosłych. Średnia wartość

w populacji wynosiła 5,64 (0,34) ml/min/kg mc. U dzieci w wieku od 2 do 9 miesięcy szacunkowy klirens piperacyliny wynosi 80% tej wartości. Średnia objętość dystrybucji piperacyliny w populacji wynosi 0,243 (0,011) l/kg mc. i nie zależy od wieku.

Pacjenci w podeszłym wieku

Średni okres półtrwania piperacyliny i tazobaktamu jest o odpowiednio 32% i 55% dłuższy u pacjentów w podeszłym wieku niż u osób młodszych. Ta różnica może być spowodowana przez związane z wiekiem zmiany klirensu kreatyniny.

Rasa

Nie obserwowano różnicy w farmakokinetyce piperacyliny i tazobaktamu u zdrowych ochotników rasy azjatyckiej (n=9) i kaukaskiej (n=9), którym podano jedną dawkę 4 g + 0,5 g.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przedkliniczne dane pochodzące z konwencjonalnych badań farmakologicznych, dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono badań rakotwórczego działania piperacyliny z tazobaktamem.

W badaniu oceniającym u szczurów wpływ na płodność piperacyliny z tazobaktamem po podaniu dootrzewnowym (i.p.), notowano zmniejszenie wielkości miotu oraz zwiększenie liczby płodów z opóźnionym kostnieniem i zmianami w żebrach. Płodność pokolenia F1 oraz rozwój embrionalny pokolenia F2 nie był zaburzony.

Badania teratogenności u myszy i szczurów po podaniu dożylnym tazobaktamu lub połączenia piperacyliny z tazobaktamem wykazały zmniejszoną wagę płodów szczurzych po podaniu toksycznych dawek dla matki ale nie wykazały wpływu teratogennego.

Po podaniu dootrzewnowym (i.p.) tazobaktamu lub połączenia piperacyliny z tazobaktamem u szczurów zaobserwowano zaburzenia rozwoju okołoporodowego i poporodowego (zmniejszona waga płodów, zwiększona liczba poronień, zwiększona śmiertelność młodych) równocześnie z toksycznością dla matki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Brak.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Jeżeli Piperacillin/Tazobactam Kabi podaje się równocześnie z innym antybiotykiem (np. aminoglikozydami), to te produkty lecznicze należy podawać oddzielnie. Mieszanie produktu złożonego piperacyliny i tazobaktamu z aminoglikozydem *in vitro* może powodować znaczną inaktywację aminoglikozydu.

Nie należy mieszać piperacyliny i tazobaktamu z innymi substancjami w strzykawce ani w pojemniku do infuzji, gdyż nie ustalono zgodności.

Piperacillin/Tazobactam Kabi należy podawać w oddzielnym zestawie do infuzji, chyba że potwierdzono zgodność farmaceutyczną stosowania z innymi produktami leczniczymi.

Ze względu na niestabilność chemiczną, produktu leczniczego Piperacillin/Tazobactam Kabi nie należy stosować z roztworami zawierającymi wodorowęglan sodu.

Roztwór Ringera z mleczanami (Hartmanna) jest niezgodny farmaceutycznie z produktem złożonym piperacyliny i tazobaktamu.

Nie dodawać produktu leczniczego Piperacillin/Tazobactam Kabi do preparatów krwi ani hydrolizatów albumin.

6.3 Okres ważności

Jałowy proszek, opakowanie do sprzedaży: 2 lata.

Zrekonstruowany i rozcieńczony Piperacillin/Tazobactam Kabi zachowuje trwałość chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie wykorzystany niezwłocznie, za czas i warunki przechowywania po przygotowaniu odpowiedzialna jest osoba podająca lek. Czas ten nie może być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, chyba że rekonstrukcja i rozcieńczanie produktu leczniczego miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. Niezużyty roztwór należy wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać fiołki w zewnętrznym pudełku tekturowym.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstrukcji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Fiolka o pojemności 15 ml z bezbarwnego szkła (typu II), z korkiem z gumy chlorobutyłowej oraz aluminiowym wieczkiem typu *flip-off*.

Wielkość opakowań: 1, 5 i 10 fiołek w tekturowym pudełku.

Fiolka o pojemności 50 ml z bezbarwnego szkła (typu II), z korkiem z gumy chlorobutyłowej oraz aluminiowym wieczkiem typu *flip-off*.

Wielkość opakowań: 1, 5 i 10 fiołek w tekturowym pudełku.

Piperacillin/Tazobactam Kabi 4 g + 0,5 g:

Fiolka o pojemności 50 ml z bezbarwnego szkła (typu II), z korkiem z gumy chlorobutyłowej oraz aluminiowym wieczkiem typu *flip-off*.

Wielkość opakowań: 1, 5 i 10 fiołek w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy należy zrekonstruować i rozcieńczać z zachowaniem zasad aseptyki. Przed podaniem należy obejrzeć, czy roztwór nie zawiera widocznych cząsteczek i czy nie zmienił zabarwienia. Roztwór można podać jedynie wówczas, gdy jest przezroczysty i nie zawiera widocznych cząstek.

Podanie dożylnie

Roztwór należy przygotować dodając do fiolki odpowiednią objętość jednego z wymienionych niżej, zgodnych rozpuszczalników. Fiolkę obracać aż do rozpuszczenia. Proszek rozpuszcza się w ciągu 5 do 10 min ciągłego obracania (szczegółowe informacje dotyczące postępowania z lekiem znajdują się poniżej).

Zawartość fiolki	Objętość dodawanego do fiolki rozpuszczalnika*
2 g + 0,25 g (2 g piperacyliny i 0,25 g tazobaktamu)	10 ml
4 g + 0,5 g (4 g piperacyliny i 0,5 g tazobaktamu)	20 ml

* Zgodne rozpuszczalniki stosowane do rekonstytucji:

- 0,9% (9 mg/ml) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań
- jałowa woda do wstrzykiwań ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Maksymalna zalecana objętość jałowej wody do wstrzykiwań wynosi 50 ml na dawkę.

Przygotowany roztwór należy pobrać z fiolki za pomocą strzykawki. Po rekonstytucji w zalecany sposób, zawartość fiolki pobrana za pomocą strzykawki będzie zawierać podaną na etykiecie ilość piperacyliny i tazobaktamu.

Tak przygotowany roztwór można dalej rozcieńczać do potrzebnej objętości (np. 50 ml lub 150 ml) jednym z niżej wymienionych rozcieńczalników:

- 0,9% (9 mg/ml) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań
- 5% roztwór glukozy
- 6% roztwór dekstranu w 0,9% roztworze chlorku sodu.

Niezgodności farmaceutyczne, patrz punkt 6.2.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Wyłącznie do jednorazowego użycia. Należy wyrzucić wszelkie resztki niewykorzystanego roztworu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
ul. Hrubieszowska 2
01-209 Warszawa

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

17115
17116

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

04.08.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.


Małgorzata Czekańska-Kurczab
Kierownik Działu Rejestracji

Zatwierdzone zgodnie z decyzjami RMS
z dn. 28.07.2011 i 22.09.2011.