

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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 wstrzykiwań lub infuzji zawiera 9,4 mmol (216 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

Liofilizowany proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji o barwie białej lub zbliżonej do białej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Piperacillin/Tazobactam Kabi 4 g + 0,5 g jest wskazany w leczeniu umiarkowanie ciężkich lub ciężkich układowych i (lub) miejscowych zakażeń bakteryjnych, w których wykrywa się lub podejrzewa udział bakterii wytwarzających beta-laktamazę. Do zakażeń tych należą m.in.:

Dorośli, młodzież i osoby w podeszłym wieku

- Szpitalne zapalenie płuc.
- Powikłane zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek).
- Zakażenia w obrębie jamy brzusznej.
- Zakażenia skóry i tkanek miękkich.
- Zakażenia bakteryjne u dorosłych z neutropenią.

Dzieci w wieku od 2 do 12 lat

Zakażenia bakteryjne u dzieci z neutropenią.

Należy uwzględnić oficjalne zalecenia dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Piperacillin/Tazobactam Kabi 4 g + 0,5 g można podawać w powolnym wstrzyknięciu dożylnym (przez co najmniej 3 do 5 minut) lub w powolnej infuzji dożylnej (przez 20 do 30 minut). Instrukcja otrzymywania roztworu - patrz punkt 6.2 i 6.6.

Podczas leczenia zakażeń mieszanych wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na piperacylinę oraz drobnoustroje wytwarzające beta-laktamazy i wrażliwe na połączenie piperacyliny z tazobaktamem na ogół nie jest konieczne dołączanie innego antybiotyku.

U pacjentów z wewnątrzszpitalnym zapaleniem płuc oraz w przypadku zakażeń u pacjentów z neutropenią, produkt złożony piperacyliny z tazobaktamem może być stosowany razem z aminoglikozydem. Jeśli konieczne jest zastosowanie aminoglikozydu, zarówno połączenie piperacyliny z tazobaktamem, jak i aminoglikozyd należy stosować w pełnej dawce leczniczej.

U pacjentów z neutropenią, u których wystąpiły objawy zakażenia (np. gorączka), przed uzyskaniem wyników badań wrażliwości drobnoustrojów należy niezwłocznie zastosować leczenie empiryczne.

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat z prawidłową czynnością nerek

Zazwyczaj stosowana dawka produktu złożonego piperacyliny z tazobaktamem u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 12 lat wynosi 4 g + 0,5 g co 8 godzin.

Całkowita dawka dobową produktu złożonego piperacyliny z tazobaktamem zależy od ciężkości i lokalizacji zakażenia i może wynosić od 2 g + 0,25 g do 4 g + 0,5 g co 6 lub 8 godzin.

W przypadku neutropenii zalecana dawka dobową produktu złożonego piperacyliny z tazobaktamem wynosi 4 g + 0,5 g co 6 godzin, w skojarzeniu z aminoglikozydem.

Osoby w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek

Produkt złożony piperacyliny z tazobaktamem może być stosowany w tych samych dawkach, co u osób dorosłych, z wyjątkiem pacjentów z niewydolnością nerek (patrz niżej):

Niewydolność nerek u osób dorosłych, w podeszłym wieku i u dzieci (o masie ciała powyżej 40 kg), otrzymujących dawkę dla dorosłych

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę dożylną produktu należy dostosować do stopnia niewydolności nerek. Sugerowane dawki dobowe są następujące:

Klirens kreatyniny (mg/ml)	Zalecane dawkowanie piperacyliny i tazobaktamu	
	Dawka całkowita	Dawki podzielone
20 - 80	12 g + 1,5 g na dobę	4 g + 0,5 g co 8 godzin
<20	8 g + 1 g na dobę	4 g + 0,5 g co 12 godzin

Maksymalna dawka dobową produktu złożonego piperacyliny z tazobaktamem u pacjentów poddawanych hemodializie wynosi 8 g + 1 g. Ponadto po każdej sesji dializy należy podać dodatkową dawkę 2 g + 0,25 g produktu złożonego piperacyliny z tazobaktamem, gdyż hemodializa powoduje usunięcie 30-50% dawki piperacyliny w ciągu 4 godzin.

U pacjentów z niewydolnością nerek i zaburzeniami czynności wątroby pomiar stężenia piperacyliny i tazobaktamu w surowicy dostarcza dodatkowych wskazówek do dostosowania dawki.

Dzieci w wieku od 2 do 12 lat z prawidłową czynnością nerek

Produkt złożony piperacyliny z tazobaktamem zalecany jest wyłącznie w leczeniu dzieci z neutropenią.

Neutropenia

U dzieci o masie ciała mniejszej niż 40 kg dawkę należy dostosować tak, aby wynosiła 90 mg/kg mc. (80 mg piperacyliny + 10 mg tazobaktamu) i podawać co 6 godzin w skojarzeniu z aminoglikozydem (nie więcej niż 4 g piperacyliny + 0,5 g tazobaktamu co 6 godzin).

Zaburzenia czynności nerek u dzieci w wieku od 2 do 12 lat (lub o masie ciała poniżej 40 kg)

U dzieci z zaburzeniami czynności nerek dawkę dożylną produktu należy dostosować do stopnia rzeczywistej niewydolności nerek, zgodnie z poniższą tabelą:

Klirens kreatyniny (ml/min)	Zalecana dawka produktu złożonego piperacyliny z tazobaktamem	Częstość podawania	Maksymalna dawka dobową
≥40	Modyfikacja dawki nie jest konieczna		
20-39	90 mg (80 mg piperacyliny + 10 mg tazobaktamu)/kg mc.	co 8 godzin	12 g + 1,5 g na dobę
<20	90 mg (80 mg piperacyliny + 10 mg tazobaktamu)/kg mc.	co 12 godzin	8 g + 1 g na dobę

U dzieci o masie ciała mniejszej niż 50 kg, poddawanych hemodializie, zalecana dawka wynosi 45 mg (40 mg piperacyliny + 5 mg tazobaktamu)/kg mc. co 8 godzin.

Powyższe modyfikacje dawki stanowią jedynie przybliżenie. U każdego pacjenta należy kontrolować, czy nie występują objawy toksyczności leku i odpowiednio dostosowywać wielkość dawki i częstotliwość podawania leku.

Dzieci w wieku poniżej 2 lat

Nie zaleca się stosowania produktu złożonego piperacyliny z tazobaktamem u dzieci w wieku poniżej 2 lat ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania.

Zaburzenia czynności wątroby

Modyfikacja dawki nie jest konieczna.

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia należy ustalać w zależności od ciężkości zakażenia oraz klinicznego i bakteriologicznego przebiegu choroby.

W ostrych zakażeniach leczenie produktem złożonym piperacyliny z tazobaktamem należy kontynuować przez 48 godzin po ustąpieniu objawów klinicznych lub gorączki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na piperacylinę lub jakikolwiek inny antybiotyk beta-laktamowy oraz na tazobaktam lub jakikolwiek inny inhibitor beta-laktamaz.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

U pacjentów leczonych penicylinami, w tym również piperacyliną z tazobaktamem, opisywano ciężkie i w sporadycznych przypadkach zakończone zgonem reakcje nadwrażliwości (anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne, w tym wstrząs). Wystąpienie tego typu reakcji jest bardziej prawdopodobne u osób z nadwrażliwością na wiele alergenów w wywiadzie.

Istnieją doniesienia o wystąpieniu ciężkich reakcji uczuleniowych podczas leczenia cefalosporyną pacjentów z nadwrażliwością na penicyliny w wywiadzie.

Jeśli podczas leczenia produktem złożonym piperacyliny z tazobaktamem wystąpi reakcja uczuleniowa, należy odstawić antybiotyk. W razie wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości może być konieczne podanie adrenaliny i innych środków stosowanych w stanach nagłych.

Przed podjęciem leczenia produktem złożonym piperacyliny z tazobaktamem należy zebrać dokładny wywiad dotyczący wcześniejszych reakcji nadwrażliwości na penicyliny, cefalosporyny i inne alergeny.

W przypadku ciężkiej, utrzymującej się biegunki, należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia zagrażającego życiu rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy, wywołanego przez antybiotyki. Objawy rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy mogą wystąpić w trakcie leczenia przeciwbakteryjnego lub po jego zakończeniu. W takich przypadkach należy zatem natychmiast przerwać stosowanie produktu złożonego piperacyliny z tazobaktamem i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Środki ostrożności

Możliwe jest wystąpienie neutropenii i leukopenii, zwłaszcza podczas długotrwałego leczenia. Z tego względu zaleca się okresowe badanie pełnej morfologii krwi.

Podczas długotrwałego leczenia wskazane jest okresowe kontrolowanie czynności narządów, w tym nerek i wątroby.

U niektórych pacjentów otrzymujących antybiotyki beta-laktamowe występowały krwawienia. Objawy te wiązały się niekiedy z nieprawidłowymi parametrami krzepliwości krwi, takimi jak czas krzepnięcia, agregacja płytek i czas protrombinowy. Występują one częściej u pacjentów z niewydolnością nerek. W razie wystąpienia objawów krwawienia należy przerwać stosowanie antybiotyku i podjąć właściwe leczenie.

Podczas leczenia, zwłaszcza długotrwałego, należy brać pod uwagę możliwość pojawienia się drobnoustrojów opornych, które mogą powodować nadkażenia. W celu wykrycia ewentualnego nadkażenia o istotnym znaczeniu klinicznym może być konieczna obserwacja mikrobiologiczna. W razie jego wystąpienia należy zastosować odpowiednie leczenie.

U pacjentów otrzymujących dożylnie dawki większe niż zalecane może wystąpić nadpobudliwość nerwowo-mięśniowa lub drgawki.

Produkt Piperacillin/Tazobactam Kabi 4 g + 0,5 g zawiera 9,4 mmol (co odpowiada 216 mg) sodu w fiolce proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji. Dane te należy uwzględnić u pacjentów stosujących dietę z kontrolowaną zawartością sodu.

U pacjentów z małą rezerwą potasu lub pacjentów otrzymujących jednocześnie leki, które mogą zmniejszać stężenie potasu może wystąpić hipokaliemia. U tych pacjentów zaleca się okresowe oznaczanie stężenia elektrolitów. Można zaobserwować niewielkie zwiększenie wartości wskaźników czynności wątroby.

Leczenie piperacyliną wiąże się z większą częstością występowania gorączki i wysypki u pacjentów z mukowiscydozą (patrz także punkt 4.8).

Produktu złożonego piperacyliny z tazobaktamem nie należy stosować u dzieci bez neutropenii do czasu uzyskania dalszych danych.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcja z probenecydem

Jednoczesne podawanie probenecydu z produktem złożonym piperacyliny z tazobaktamem wydłuża okres półtrwania i zmniejsza klirens nerkowy zarówno piperacyliny, jak i tazobaktamu, ale nie zmienia ich stężeń maksymalnych.

Interakcja z antybiotykami

U zdrowych osób dorosłych z prawidłową czynnością nerek nie obserwowano żadnej klinicznie istotnej niepożądanego interakcji farmakokinetycznej z tobramycyną lub wankomycyną.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, otrzymujących produkt złożony, zwiększał się klirens tobramycyny i gentamycyny. U tych pacjentów wykluczone jest mieszanie produktu złożonego piperacyliny z tazobaktamem z tobramycyną i gentamycyną.

Informacje dotyczące podawania produktu złożonego piperacyliny z tazobaktamem z aminoglikozydami - patrz punkt 6.2.

Interakcja z lekami przeciwzakrzepowymi

W przypadku jednoczesnego podawania heparyny, doustnych leków przeciwzakrzepowych i innych leków, które mogą wpływać na układ krzepnięcia krwi (w tym również na czynność płytek), należy częściej wykonywać odpowiednie badania układu krzepnięcia i regularnie kontrolować wyniki.

Interakcja z wekuronium

Piperacylina stosowana jednocześnie z wekuronium może przedłużać czas trwania blokady nerwowo-mięśniowej wywołanej przez wekuronium. Ze względu na podobny mechanizm działania niedepolaryzujących leków zmiotczających można się spodziewać, że piperacylina będzie wydłużała czas blokady nerwowo-mięśniowej wywołanej przez dowolny lek z tej grupy. Należy to brać pod uwagę, jeśli produkt złożony piperacyliny z tazobaktamem stosowany jest w okresie okołoperacyjnym.

Interakcja z metotreksatem

Piperacylina może zmniejszać wydalanie metotreksatu. U pacjentów leczonych metotreksatem należy kontrolować jego stężenie w surowicy.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Podawanie produktu złożonego piperacyliny z tazobaktamem może powodować fałszywie dodatnie wyniki badania wykrywającego glukozę w moczu, wykonywanego metodą redukcyjną z miedzią. Zaleca się stosowanie metod enzymatycznych z glukooksydazą.

Istnieją doniesienia o występowaniu fałszywie dodatnich wyników badania zakażenia grzybami z rodzaju *Aspergillus* testem Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA u pacjentów otrzymujących we wstrzyknięciach produkt złożony piperacyliny z tazobaktamem, u których później nie stwierdzono tego zakażenia. Opisywano reakcje krzyżowe z polisacharydami nie pochodzącymi z grzybów z rodzaju *Aspergillus* oraz polifuranozami z testem Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA. Z tego względu dodatnie wyniki tego testu u pacjentów otrzymujących produkt złożony piperacyliny z tazobaktamem należy interpretować ostrożnie i potwierdzić wynik za pomocą innych metod diagnostycznych.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania produktu złożonego piperacyliny z tazobaktamem u kobiet w ciąży.

Brak odpowiednich, prawidłowo kontrolowanych badań u kobiet w ciąży z zastosowaniem produktu złożonego piperacyliny z tazobaktamem lub każdego ze składników osobno. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Piperacylina i tazobaktam przenikają przez łożysko. Produkt złożony piperacyliny z tazobaktamem należy stosować w czasie ciąży wyłącznie w przypadku ścisłych wskazań.

Karmienie piersią

Piperacylina jest wydzielana w małych ilościach do mleka kobiecego. Nie badano stężenia tazobaktamu w mleku kobiecym. Wpływ leku na oseska nie jest znany. Kobiety karmiące piersią powinny być leczone wyłącznie w przypadku ścisłych wskazań. U niemowlęcia karmionego piersią może wystąpić biegunka i zakażenie grzybicze błon śluzowych, a także uczulenie.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Możliwe są jednak działania niepożądane, które mogą wpływać na zdolność kierowania pojazdami i obsługiwanie maszyn (patrz także punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($\leq 1/10\,000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są biegunka, nudności, wymioty i wysypka. Każde z tych działań występuje z częstością $\geq 1\%$, ale $< 10\%$.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	nadkażenie grzybami z rodzaju <i>Candida</i>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	leukopenia, neutropenia, trombocytopenia
	Rzadko	niedokrwistość, objawy krwawienia (w tym plamica, krwawienia z nosa, wydłużenie czasu krwawienia), eozynofilia, niedokrwistość hemolityczna
	Bardzo rzadko	agranulocytoza, dodatni bezpośredni odczyn Coombsa, pancytopenia, wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny, wydłużenie czasu protrombinowego, trombocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	reakcja nadwrażliwości
	Rzadko	reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne (w tym wstrząs)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	hipoalbuminemia, hipoglikemia, hipoproteinemia, hipokaliemia
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	ból głowy, bezsenność
	Rzadko	osłabienie mięśni, omamy, drgawki
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	niedociśnienie tętnicze, zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył
	Rzadko	nagle zaczerwienienie skóry
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	biegunka, nudności, wymioty
	Niezbyt często	zaparcie, niestrawność, żółtaczką, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
	Rzadko	bóle brzucha, rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, suchość błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	zwiększenie aktywności ALAT, zwiększenie aktywności AspAT
	Rzadko	zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie we krwi aktywności fosfatazy zasadowej i gamma-glutamylotransferazy, zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka (w tym wysypka plamisto-grudkowa)
	Niezbyt często	świąd, pokrzywka, rumień
	Rzadko	pęcherzowe zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, zwiększona potliwość, wyprysk, osutka
	Bardzo rzadko	zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozpływna naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Rzadko	bóle stawów, bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
	Rzadko	śródmiąższowe zapalenie nerek, niewydolność nerek
	Bardzo rzadko	zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	gorączka, odczyn w miejscu wstrzyknięcia
	Rzadko	dreszcze, uczucie zmęczenia, obrzęki

Podawanie dużych dawek beta-laktamów, zwłaszcza pacjentom z zaburzeniami czynności nerek, może prowadzić do encefalopatii (wahania stanu świadomości, mioklonie i drgawki).

Leczenie piperacyliną wiąże się ze zwiększoną częstością występowania gorączki i wysypki u pacjentów z mukowiscydozą.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Po wprowadzeniu leku do obrotu donoszono o przypadkach przedawkowania produktu złożonego piperacyliny z tazobaktamem. W większości tych doniesień występowały nudności, wymioty i biegunka, które występują również po stosowaniu leku w zalecanej dawce. Jeśli pacjent otrzymuje dożylnie dawki większe niż zalecane, może u niego wystąpić zwiększona pobudliwość nerwowo-mięśniowa lub drgawki (zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek).

Leczenie zatrucia

W przypadku przedawkowania należy przerwać leczenie produktem złożonym piperacyliny z tazobaktamem. Nie jest znana swoista odtrutka.

W zależności od stanu klinicznego pacjenta należy zastosować leczenie podtrzymujące i objawowe. W przypadkach nagłych wskazane jest zastosowanie wszystkich niezbędnych metod intensywnej terapii, podobnie jak w przypadku przedawkowania piperacyliny. Nadmierne stężenia piperacyliny lub tazobaktamu w surowicy można zmniejszyć metodą hemodializy (dalsze szczegóły, patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty złożone penicylin zawierające inhibitory beta-laktamazy.
Kod ATC: J01CR05

Mechanizm działania

Piperacylina jest półsyntetyczną penicyliną o szerokim spektrum działania, obejmującym wiele Gram-dodatnich i Gram-ujemnych bakterii tlenowych i beztlenowych. Mechanizm działania bakteriobójczego polega na hamowaniu biosyntezy zarówno przegrody poprzecznej, jak i ściany komórkowej. Tazobaktam, sulfon kwasu triazolilometyloopenicylanowego, jest silnym inhibitorem wielu beta-laktamaz, w szczególności enzymów pochodzenia plazmidowego, które najczęściej warunkują oporność drobnoustrojów na penicyliny i cefalosporyny (w tym cefalosporyny trzeciej generacji). Tazobaktam w skojarzeniu z piperacyliną zwiększa skuteczność i rozszerza spektrum działania piperacyliny na wiele wytwarzających beta-laktamazy bakterii, które są zazwyczaj odporne na piperacylinę oraz inne antybiotyki beta-laktamowe. Dlatego preparat złożony piperacyliny z tazobaktamem łączy w sobie właściwości antybiotyku o szerokim spektrum działania i inhibitora beta-laktamaz.

Mechanizm powstawania oporności

Tazobaktam rozszerza spektrum działania piperacyliny na te drobnoustroje, które ze względu na wytwarzanie beta-laktamaz są odporne na piperacylinę i inne antybiotyki beta-laktamowe. Badanie *in vitro* wykazało, że zdolność pobudzania beta-laktamazy typu I przez tazobaktam jest nieistotna w przypadku bakterii Gram-ujemnych.

Badania *in vitro* wykazały synergiczne działanie produktu złożonego piperacyliny z tazobaktamem i aminoglikozydów na pałeczki ropy błękitnej (*Pseudomonas aeruginosa*) i inne bakterie, w tym szczepy wytwarzające beta-laktamazy.

Stężenia graniczne

Granice przedziałów minimalnych stężeń hamujących (MIC), wyodrębniające drobnoustroje wrażliwe, średnio wrażliwe i odporne, określono następująco:

Klasyfikacja wg Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2006:

Patogen	Odpowiednik minimalnego stężenia hamującego (mg/l)		
	Wrażliwość	Pośrednio	Oporność
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤8/4	-	≥16/4
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤16/4	32/4 do 64/4	≥128/4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤64/4	-	≥128/4
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤16/4	32/4 do 64/4	≥128/4
<i>Haemophilus influenzae</i> & <i>H. parainfluenzae</i>	≤1/4	-	≥2/4

Częstość występowania oporności nabytej może być okresowo zmienna i różnić się w zależności od lokalizacji geograficznej, dlatego istotne znaczenie mają dane epidemiologiczne dotyczące oporności, szczególnie w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. Jeśli lokalny odsetek oporności jest duży, a skuteczność środka w jakichkolwiek rodzajach zakażeń budzi wątpliwości, należy w razie konieczności zasięgnąć opinii eksperta.

Gatunki zwykle wrażliwe

Tlenowe, Gram-dodatnie:

Brevibacterium spp.
Enterococcus faecalis
Listeria monocytogenes
Staphylococcus spp. wrażliwe na metycylinę
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus z grupy B
*Streptococcus spp.**

Tlenowe, Gram-ujemne:

Branhamella catarrhalis
Citrobacter koseri
*Haemophilus influenzae**
Haemophilus spp.
Proteus mirabilis
Salmonella spp.
Shigella spp.

Beztlenowe, Gram-dodatnie:

Clostridium spp.
Eubacterium spp.
Peptococcus spp.
Peptostreptococcus spp.

Beztlenowe, Gram-ujemne:

*Bacteroides fragilis**
Grupa *Bacteroides fragilis*
Fusobacterium spp.
Porphyromonas spp.
*Prevotella spp.**

Gatunki, u których może występować problem oporności nabytej

Tlenowe, Gram-dodatnie:

Staphylococcus aureus wrażliwy na metycylinę
Staphylococcus epidermidis wrażliwy na metycylinę
Enterococcus avium ^{\$}
Enterococcus faecium ^{+\$}
Propionibacterium acnes ^{\$}
Streptococcus viridans

Tlenowe, Gram-ujemne:

Actinobacter spp. ^{+\$}
Burkholderia cepacia
Citrobacter freundii
Enterobacter spp.
Escherichia coli *
Klebsiella spp.
Proteus indolododatni
Pseudomonas aeruginosa *
Pseudomonas spp. *
Pseudomonas stutzeri ^{\$}
Serratia spp.

Beztlenowe, Gram-ujemne:

Bacteroides spp. *

Gatunki odporne

Tlenowe, Gram-dodatnie:

Corynebacterium jeikeium
Staphylococcus spp. odporne na metycylinę

Tlenowe, Gram-ujemne:

Legionella spp.
Stenotrophomonas maltophilia ^{+\$}

- * Skuteczność kliniczna w przypadku tych drobnoustrojów została udowodniona w zatwierdzonych wskazaniach.
- \$ Gatunki wykazujące naturalną średnią wrażliwość.
- + Gatunki, w których duże odsetki oporności (ponad 50%) obserwowano w jednym lub więcej obszarach (krajach, regionach) UE.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Maksymalne stężenia piperacyliny i tazobaktamu w osoczu uzyskiwane są natychmiast po zakończeniu infuzji dożylniej lub wstrzyknięcia.

Stężenia w osoczu piperacyliny podawanej w skojarzeniu z tazobaktamem są zbliżone do tych, które uzyskuje się po podaniu równoważnych dawek samej piperacyliny.

Większe proporcjonalne zwiększenie stężenia piperacyliny i tazobaktamu w osoczu (o około 28%) wraz ze zwiększaniem dawki uzyskuje się w przedziale dawek produktu złożonego od 2 g + 0,25 mg do 4 g + 0,5 g.

Zarówno piperacylina, jak i tazobaktam w 20 do 30% wiążą się z białkami osocza. Stopień wiązania z białkami zarówno piperacyliny, jak i tazobaktamu nie zmienia się w przypadku zastosowania produktu złożonego. Wiązanie metabolitu tazobaktamu z białkami jest nieistotne.

Produkt złożony piperacyliny z tazobaktamem w znacznym stopniu przenika do tkanek i płynów ustrojowych, w tym do błony śluzowej jelit, pęcherzyka żółciowego, płuc, żółci i kości.

Metabolizm

Piperacylina jest przekształcana do metabolitu destylowego o słabszej aktywności mikrobiologicznej. Tazobaktam metabolizowany jest do jednego związku, nie wykazującego aktywności mikrobiologicznej.

Wydalanie

Piperacylina i tazobaktam są wydalone przez nerki w procesach przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego.

Piperacylina jest wydalana szybko w postaci niezmienionej, a 68% podanej dawki wykrywane jest w moczu. Tazobaktam i jego metabolit wydalone są głównie przez nerki: 80% dawki występuje w moczu w postaci niezmienionej, a pozostała część w postaci jednego metabolitu. Piperacylina, tazobaktam i deetylopiperacylina są wydzielane również do żółci.

Po podaniu zdrowym osobom dawek pojedynczych lub wielokrotnych produktu złożonego piperacyliny z tazobaktamem okres półtrwania piperacyliny i tazobaktamu wynosił od 0,7 do 1,2 godziny i nie zależał od dawki ani czasu trwania infuzji. Okresy półtrwania piperacyliny i tazobaktamu w fazie eliminacji zwiększają się wraz ze zmniejszaniem się klirensu nerkowego.

Tazobaktam nie powoduje istotnych zmian parametrów farmakokinetycznych piperacyliny. Piperacylina prawdopodobnie zmniejsza szybkość wydalania tazobaktamu.

Zaburzenia czynności nerek

Piperacylina i tazobaktam mogą być usuwane metodą hemodializy: filtracji ulega 31% dawki piperacyliny i 39% dawki tazobaktamu. Podczas dializy otrzewnowej 5% dawki piperacyliny i 12% dawki tazobaktamu wykrywa się w płynie dializacyjnym. Pacjentom poddawanych przewlekłej, ambulatoryjnej dializie otrzewnowej należy podawać taką samą dawkę produktu, jak pacjentom niedializowanym z ciężką niewydolnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby stężenia piperacyliny i tazobaktamu w osoczu utrzymują się dłużej. U pacjentów z marskością wątroby okres półtrwania piperacyliny i tazobaktamu zwiększa się odpowiednio o około 25% i 18% w porównaniu z osobami zdrowymi. Jednak dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne.

Dzieci

Farmakokinetykę produktu złożonego piperacyliny z tazobaktamem badano u dzieci z zakażeniami w obrębie jamy brzusznej i zakażeniami innego rodzaju.

W każdej grupie wiekowej nerkowa frakcja wydalania piperacyliny i tazobaktamu wynosiła odpowiednio około 70% i 80%, podobnie jak u dorosłych.

Średnie wartości parametrów farmakokinetycznych produktu złożonego piperacyliny z tazobaktamem u dzieci w różnych grupach wiekowych.

Grupa wiekowa	Piperacylina		Tazobaktam	
	Okres półtrwania	Klirens (ml/min/kg mc.)	Okres półtrwania	Klirens (ml/min/kg mc.)
2-5 lat	0,7	5,5	0,8	5,5
6-12 lat	0,7	5,9	0,9	6,2

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności nie ujawniają występowania szczególnego

zagrożenia dla ludzi. Nie przeprowadzono badań działania rakotwórczego produktu złożonego piperacyliny z tazobaktamem.

W badaniu wpływu produktu złożonego piperacyliny z tazobaktamem na płodność opisywano zmniejszenie liczebności miotów i zwiększenie liczby płodów z opóźnionym procesem kostnienia i wadami żeber po dootrzewnowym podaniu produktu szczurom. Płodność w pokoleniu F1 i rozwój zarodkowy w pokoleniu F2 nie były zaburzone. Badanie na szczurach nie wykazało działania teratogennego produktu po podaniu dożylnym. Obserwowano wpływ na rozwój zarodków szczurzych po podaniu dawek toksycznych ciężarnym samicom. U szczurów po dootrzewnowym podaniu produktu stwierdzano zaburzenia rozwoju około- i poporodowego (zmniejszenie masy ciała płodów, zwiększenie śmiertelności noworodków, zwiększenie częstości martwych urodzeń), połączone z działaniem toksycznym u matki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Brak.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

Zawsze gdy piperacylina i tazobaktam są stosowane z innym antybiotykiem (np. aminoglikozydami), leki należy podawać osobno. Po zmieszaniu produktu złożonego piperacyliny i tazobaktamu z aminoglikozydem *in vitro* może dojść do silnej inaktywacji aminoglikozydu.

Produktu złożonego piperacyliny i tazobaktamu nie należy mieszać z innymi lekami w strzykawce lub butelce do infuzji, ponieważ nie ustalono zgodności farmaceutycznej.

Produkt Piperacillin/Tazobactam Kabi 4 g + 0,5 g należy podawać w oddzielnym zestawie do infuzji, chyba że potwierdzono zgodność farmaceutyczną.

Ze względu na niestabilność chemiczną produktu złożonego piperacyliny i tazobaktamu nie należy stosować z roztworami zawierającymi wodorowęglan sodu.

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

Produktu złożonego piperacyliny i tazobaktamu nie należy dodawać do produktów krwiopochodnych ani hydrolizatów albumin.

6.3 Okres ważności

Jałowy proszek do wstrzykiwań, opakowanie do sprzedaży: 2 lata.

Rozpuszczony i (lub) rozcieńczony produkt Piperacillin/Tazobactam Kabi 4 g + 0,5 g wykazuje chemiczną i fizyczną trwałość przez 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy podać natychmiast. W przeciwnym razie za czas i warunki przechowywania leku przed jego zastosowaniem odpowiada użytkownik. Zwykle okres ten nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze 2 do 8°C, chyba że rozpuszczanie (rozcieńczanie) przeprowadzano w kontrolowanych i walidowanych warunkach.

Nie zużyty roztwór należy wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać fiołki w zewnętrznym pudełku tekturowym.

Warunki przechowywania rozpuszczonego (rozcieńczonego) produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Wskazówki dotyczące przygotowania roztworu

Wstrzyknięcie dożylnie

Zawartość jednej fiołki produktu Piperacillin/Tazobactam Kabi 4 g + 0,5 g, należy rozpuścić w 20 ml jednego z następujących rozpuszczalników:

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

Mieszać aż do rozpuszczenia. Wstrzykiwać dożylnie przez co najmniej 3-5 minut.

Roztwór do infuzji dożylnych

Zawartość jednej fiołki produktu Piperacillin/Tazobactam Kabi 4 g + 0,5 g, należy rozpuścić w 20 ml jednego z powyższych rozpuszczalników.

Po rozpuszczeniu roztwór należy rozcieńczyć do objętości co najmniej 50 ml 5% wodnym roztworem glukozy lub 9% roztworem (9 mg/ml) chlorku sodu do infuzji lub 6% roztworem dekstranu w 0,9% roztworze chlorku sodu.

Do jednorazowego użycia. Nie zużyty roztwór należy wyrzucić.

Rozpuszczanie i rozcieńczanie roztworów należy wykonywać w warunkach aseptycznych.

Przed podaniem leku należy obejrzeć roztwór, by sprawdzić, czy po rozpuszczeniu nie doszło do odbarwienia roztworu lub wytrącenia cząstek stałych. Można podawać wyłącznie przejrzysty roztwór bez cząstek stałych.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU 17116

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA 2010-08-04

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO 2010-08-04