CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Piperacillin/Tazobactam Actavis
4 g + 0,5 g, proszek do sporządzania roztworu do 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 proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zawiera 9,4 mmol (216 mg) sodu.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Proszek barwy białej lub prawie białej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Piperacillin/Tazobactam Actavis jest wskazany w leczeniu wymienionych niżej zakażeń u dorosłych i dzieci 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 bakteriemią, która przebiega w powiązaniu z zakażeniami wymienionymi powyżej lub podejrzewa się, że przebiega w powiązaniu z tymi zakażeniami.

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

Należy uwzględnić oficjalne zalecenia dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka i częstość podawania produktu Piperacillin/Tazobactam Actavis 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 leku	Piperacillin/Tazobactam Actavis 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 leku; wielkość dawek i przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami należy dostosowywać indywidualnie):

Klirens kreatyniny (ml/min)	**Piperacillin/Tazobactam Actavis (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 poddawanych hemodializie należy podać jedną dodatkową dawkę piperacyliny i 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 przekraczać 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 Actavis (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 Actavis 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 Actavis, 4 g + 0,5 g, podaje się w infuzji dożylnej (trwającej 30 minut).

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub jakikolwiek inny antybiotyk penicylinowy.

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 Piperacillin/Tazobactam Actavis 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 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. 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 w trakcie leczenia przeciwbakteryjnego lub po jego zakończeniu. Należy wówczas natychmiast przerwać stosowanie produktu Piperacillin/Tazobactam Actavis.

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

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, może wystąpić leukopenia i neutropenia. Z tego względu należy okresowo kontrolować czynność krwiotwórczą.

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

Każda fiolka produktu Piperacillin/Tazobactam Actavis, 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 lub u chorych leczonych jednocześnie innymi produktami zmniejszającymi stężenie potasu może wystąpić hipokaliemia; u tych pacjentów wskazane jest okresowe oznaczanie elektrolitów.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie
Piperacylina stosowana jednocześnie z wekuronium może przedłużać czas trwania blokady nerwowo-mięśniowej wywołanej przez wekuronium. Ze względu na podobny mechanizm działania niedepolaryzujących leków zwiotczających 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 okołooperacyjnym.

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 u pacjentów należy monitorować stężenie metotreksatu w surowicy w celu uniknięcia wystąpienia jego toksyczności.

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 obserwowano unieczynnianie tobramycyny i gentamycyny przez piperacylinę.
Informacje dotyczące podawania piperacyliny i tazobaktamu z aminoglikozydami, patrz punkty 6.2 i 6.6.

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 Piperacillin/Tazobactam Actavis 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 Actavis. Odnotowano reakcje krzyżowe polisacharydów i polifuranoz niepochodzących z grzybów *Aspergillus*, z testem Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA.

Z tego względu dodatnie wyniki powyższych testów u pacjentów przyjmujących produkt Piperacillin/Tazobactam Actavis 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 Actavis 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 kobiecego ludzkiego; stężenie tazobaktamu w mleku kobiecym ludzkim nie było badane. U kobiet karmiących piersią produkt można stosować tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają ryzyko dla kobiety i dziecka.

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

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

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu.

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 częstości 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, trombocytopenia	niedokrwistość, niedokrwistość hemolityczna, plamica, krwawienia z nosa, przedłużony czas krwawienia, eozynofilia	agranulocytoza, pancytopenia, przedłużony czas częściowej tromboplastyny, przedłużony czas protrombinowy, dodatni odczyn bezpośredni Coombsa, trombocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcja nadwrażliwości	reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne (w tym wstrząs)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				hipoalbuminemia, zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, zmniejszenie stężenia albumin we krwi, zmniejszenie stężenia białka całkowitego we krwi

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 układu nerwowego		ból głowy, bezsenność	osłabienie mięśni, omamy, drgawki	
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie tętnicze, zakrzepowe zapalenie żył, zapalenie żył	uderzenia gorąca	
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, wymioty, nudności	żółtaczka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaparcie, niestrawność	rzekomobłoniaste zapalenie jelit, 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	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka, w tym wysypka grudkowo-plamkowa	pokrzywka, świąd	rumień wielopostaciowy, pęcherzowe zapalenie skóry, osutka	martwica toksyczno-rozpływna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			bóle stawów, ból mięśni	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	niewydolność nerek, śródmiąższowe 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

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano o przypadki przedawkowania piperacyliny z tazobaktamem. Najczęściej obserwowano nudności, wymioty i biegunkę, które występują również podczas stosowania leku w zalecanej dawce. Jeśli pacjent otrzymuje dożylnie dawki większe 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 klinicznego pacjenta.

Nadmierne stężenia piperacyliny lub tazobaktamu w surowicy 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-laktamaz. Tazobaktam rozszerza spektrum działania piperacyliny inhibitora wielu 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 jej docelowego miejsca działania.

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 dla gatunków (W≤/O>)**
Enterobacteriaceae	8/16
Pseudomonas	16/16
Gram-ujemne i Gram-dodatnie bakterie beztlenowe	8/16
Stężenia graniczne niezwiązane z gatunkami	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. Do oceny oporności konieczne są dane lokalne, zwłaszcza w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. 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
Bakterie tlenowe, Gram-dodatnie: *Enterococcus faecalis* *Listeria monocytogenes* *Staphylococcus aureus,* wrażliwe na metycylinę[£] Rodzaj *Staphylococcus*, koagulazo-ujemny wrażliwy na metycylinę *Streptococcus pyogenes* *Streptococcus* z grupy B
Bakterie tlenowe, Gram-ujemne: *Citrobacter koseri* *Haemophilus influenzae* *Moraxella catarrhalis* *Proteus mirabilis*
Bakterie beztlenowe, Gram-dodatnie: Rodzaj *Clostridium* Rodzaj *Eubacterium* Rodzaj *Peptostreptococcus*
Bakterie beztlenowe, Gram-ujemne: Grupa *Bacteroides fragilis* Rodzaj *Fusobacterium* Rodzaj *Porphyromonas* Rodzaj *Prevotella*
GATUNKI, WŚRÓD KTÓRYCH MOŻE WYSTĄPIĆ PROBLEM OPORNOŚCI NABYTEJ
Bakterie tlenowe, Gram-dodatnie: *Enterococcus faecium* [$,+] *Streptococcus pneumoniae* Grupa *Streptococcus viridans*
Bakterie tlenowe, Gram-ujemne: *Acinetobacter baumannii* [$] *Burkholderia cepacia* *Citrobacter freundii* Rodzaj *Enterobacter* *Escherichia coli* *Klebsiella pneumoniae* *Morganella morganii* *Proteus vulgaris* *Providencia ssp.* *Pseudomonas aeruginosa* Rodzaj *Serratia*
GATUNKI O OPORNOŚCI WRODZONEJ
Bakterie tlenowe, Gram-dodatnie: *Corynebacterium jeikeium*
Bakterie tlenowe, Gram-ujemne: Rodzaj *Legionella* *Stenotrophomonas maltophilia* [+,$]
Inne bakterie *Chlamydophilia pneumoniae* *Mycoplasma pneumoniae*
[$] 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 oporne na metycylinę są oporne na piperacylinę z tazobaktamem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Dystrybucja
Zarówno piperacylina, jak i tazobaktam w około 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.

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 metabolizowany do pojedynczego związku, niewykazującego aktywności mikrobiologicznej.

Wydalanie
Piperacylina i tazobaktam są wydalane 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 wydalane są głównie przez nerki: 80% dawki występuje w moczu w postaci niezmienionej, a pozostała część w postaci metabolitu. Piperacylina, tazobaktam i piperacylina deetylowa są wydzielane również do żółci.

Po podaniu zdrowym osobom dawek pojedynczych lub wielokrotnych 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 nieznacznie zmniejsza klirens tazobaktamu.

Szczególne grupy pacjentów
U pacjentów z marskością wątroby okres półtrwania piperacyliny i tazobaktamu zwiększa się odpowiednio o około 25% i 18% w porównaniu z osobami zdrowymi.

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
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 odpowiednio o 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 razy azjatyckiej (n=9) i kaukaskiej (n=9), którym podano jedną dawkę 4 g + 0,5 g.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, 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 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. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Brak.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Jeżeli produkt Piperacillin/Tazobactam Actavis jest stosowany równocześnie z innym antybiotykiem (np. aminoglikozydami), to produkty te należy podawać oddzielnie. Mieszanie antybiotyków beta-laktamowych z aminoglikozydem *in vitro* może powodować inaktywację aminoglikozydu.

Nie należy mieszać produktu Piperacillin/Tazobactam Actavis z innymi substancjami w strzykawce ani w pojemniku do infuzji, gdyż nie ustalono zgodności.

Ze względu na niestabilność chemiczną produktu Piperacillin/Tazobactam Actavis nie należy stosować go z roztworami zawierającymi wodorowęglan sodu.

Mleczanowy płyn Ringera (roztwór Hartmanna) nie jest zgodny z produktem złożonym piperacyliny z tazobaktamem.

Produktu Piperacillin/Tazobactam Actavis nie należy dodawać do preparatów krwi ani hydrolizatów albumin.

6.3 Okres ważności

Fiolka przed otwarciem
2 lata

Fiolka po pierwszym otwarciu (po rozpuszczeniu)
Po rozpuszczeniu (i rozcieńczeniu):
Rozpuszczony i (lub) rozcieńczony lek Piperacillin/Tazobactam Actavis należy niezwłocznie zużyć.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast.

Niezużyty roztwór należy wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania roztworu po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła (typu I) o pojemności 48 ml z szarym korkiem z gumy bromobutylowej i PP/Aluminium zamknięciem typu flip-off barwy czerwonej.
Wielkość opakowania: 1 fiolka lub 12 fiolek w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Rozpuszczanie i rozcieńczanie należy wykonywać w warunkach aseptycznych. Przed podaniem należy obejrzeć, czy roztwór nie zawiera stałych cząstek i czy nie zmienił barwy. Roztwór można użyć tylko wtedy, jeżeli jest przezroczysty i nie zawiera widocznych cząsteczek.

Podanie dożylne
Roztwór należy przygotować, dodając do fiolki podaną w poniższej tabeli objętość zgodnego rozpuszczalnika. Fiolkę obracać aż do rozpuszczenia.

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

* Zgodne rozpuszczalniki stosowane do rozpuszczania:
- 0,9% (9 mg/ml) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań
- jałowa woda do wstrzykiwań
- 5% roztwór glukozy
- 5% roztwór glukozy w 0,9% (9 mg/ml) roztworze chlorku sodu

Rozpuszczony 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
- jałowa woda do wstrzykiwań
- 5% roztwór glukozy

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

Niezgodności farmaceutyczne - patrz punkt 6.2.

Niewykorzystany produkt lub zużyte materiały należy usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

Tylko do jednorazowego użycia. Niewykorzystany roztwór należy wyrzucić.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

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

16849

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

21.05.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07.10.2011