

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Piperacillin/Tazobactam Stravencon, 4 g + 0,5 g, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera piperacylinę sodową, co odpowiada 4 g piperacyliny oraz tazobaktam sodowy, co odpowiada 0,5 g tazobaktamu.

Każda fiolka Piperacillin/Tazobactam Stravencon zawiera 9,4 mmola (216 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Biała lub prawie biała masa lub proszek.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Piperacillin/Tazobactam Stravencon 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 bakteriamią, która przebiega w powiązaniu z zakażeniami wymienionymi powyżej lub podejrzewa się, że przebiega w powiązaniu z tymi zakażeniami.

Piperacillin/Tazobactam Stravencon 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 Stravencon 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 Piperacillin/Tazobactam Stravencon 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 częstość podawania i dawki zalecane u dorosłych i młodzieży, w zależności od wskazania lub stanu pacjenta.

<b>Częstość</b>	
<b>podawania produktu</b>	<b>Piperacillin/Tazobactam Stravencon 4 g + 0,5 g</b>
Co 6 godzin	Ciężkie zapalenie płuc
	Pacjenci dorośli 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, czy nie występują objawy toksyczności leku; dawkę produktu leczniczego i przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami należy dostosowywać indywidualnie):

<b>Klirens kreatyniny (ml/min)</b>	<b>Piperacillin/Tazobactam Stravencon 4 g + 0,5 g</b>
>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 z tazobaktamem 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 częstość podawania i dawki wg masy ciała u dzieci w wieku 2-12 lat w zależności od wskazania lub stanu pacjenta.

<b>Dawka wg masy ciała oraz częstość podawania leku</b>		<b>Wskazanie lub stan pacjenta</b>
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).

<b>Klirens kreatyniny (ml/min)</b>	<b>Piperacillin/Tazobactam Stravencon (zalecana dawka)</b>
>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 Stravencon 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 Stravencon, 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 wymienioną w punkcie 6.1.

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 Stravencon 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 rzekomoanafilaktyczne, 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.

Ciężkie reakcje skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna martwica naskórka, zgłaszano u pacjentów przyjmujących Piperacillin/Tazobactam Stravencon (patrz punkt 4.8). Jeżeli u pacjentów wystąpi wysypka skórna, należy ich ściśle monitorować i przerwać stosowanie produktu Piperacillin/Tazobactam Stravencon, jeśli zmiany postępują.

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 Piperacillin/Tazobactam Stravencon.

Leczenie produktem Piperacillin/Tazobactam Stravencon 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 mogą wystąpić powikłania neurologiczne w postaci drgawek, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek.

Każda fiolka produktu Piperacillin/Tazobactam Stravencon zawiera 9,4 mmola (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 określa 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 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 Stravencon 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 zaburzone.

Bezpośredni test Coombsa może być dodatni.

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

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu 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 częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Często</b> ≥1/100 do <1/10	<b>Niezbyt często</b> ≥1/1 000 do <1/100	<b>Rzadko</b> ≥1/10 000 do <1/1 000	<b>Bardzo rzadko</b> <1/10 000
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>		nadkażenie drożdżakami		
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>		leukopenia, neutropenia, małopłytkowość	niedokrwistość, niedokrwistość hemolityczna, plamica, krwawienie z nosa, przedłużony czas krwawienia, eozynofilia	agranulocytoza, pancytopenia, przedłużony czas częściowej trombolastyny po aktywacji, przedłużony czas protrombinowy, dodatni odczyn bezpośredni Coombsa, trombocytoza
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>		reakcje nadwrażliwości	reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne (w tym wstrząs)	

<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>				hipokaliemia, zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, zmniejszenie stężenia albumin we krwi, zmniejszenie stężenia białka całkowitego we krwi
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		ból głowy, bezsenność		
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		niedociśnienie, zakrzepowe zapalenie żył, zapalenie żył	uderzenia gorąca	
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	biegunka, wymioty, nudności	żółtaczką, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaparcie, niestrawność	rzekomobłoniaste zapalenie jelit, ból brzucha	
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>		zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	zapalenie wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia gamma-glutamylotransferazy	
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	wysypka, w tym wysypka grudkowo-plamkowa	pokrzywka, świąd	rumień wielopostaciowy, pęcherzowe zapalenie skóry, osutka	toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>			ból stawów, ból mięśni	
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	niewydolność nerek, kanalikowo-śródmiażdżowe zapalenie nerek	zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		gorączka, reakcje w miejscu wstrzyknięcia	dreszcze	

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C  
02-222 Warszawa  
Tel: + 48 22 49 21 301  
Fax: + 48 22 49 21 309  
e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

#### **4.9 Przedawkowanie**

##### Objawy

W okresie po wprowadzeniu produktu 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 przyczyni 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.

<i>Enterobacteriaceae</i>	8/16
<i>Pseudomonas</i>	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

Częstość występowania nabytej oporności wybranych gatunków może zmieniać się w zależności od położenia geograficznego i czasu, dlatego należy korzystać z lokalnych informacji na temat oporności, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, należy zasięgnąć porady eksperta, gdy lokalna częstość występowania oporności jest taka, że przydatność leku w co najmniej w niektórych rodzajach zakażeń jest wątpliwa.

<b>Pogrupowanie gatunków bakterii wg wrażliwości na piperacylinę z tazobaktamem</b>
<b>GATUNKI ZWYKLE WRAŻLIWE</b>
<u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , wrażliwy na metycylinę <sup>£</sup> 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>
<b>GATUNKI, WŚRÓD KTÓRYCH MOŻE WYSTĄPIĆ PROBLEM OPORNOŚCI NABYTEJ</b>

<u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Enterococcus faecium</i> <sup>§,‡</sup> <i>Streptococcus pneumoniae</i> Grupa <i>Streptococcus viridans</i>
<u>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</u> <sup>§</sup> <del><i>Acinetobacter baumannii</i></del> <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</i> ssp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Rodzaj <i>Serratia</i>
<b>GATUNKI O OPORNOŚCI WRODZONEJ</b>
<u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</u> Rodzaj <i>Legionella</i>  <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <sup>+,§</sup>
Inne bakterie <i>Chlamydophilia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<sup>§</sup> + Gatunki wykazujące wrodzoną umiarkowaną wrażliwość. Gatunki, wśród których w jednym lub większej liczbie obszarów (krajów, regionów) UE
<sup>‡</sup> 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 dożylniej 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.

### Eliminacja

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 jest 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 dożylniej. 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 różnic 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**

Nie zawiera.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

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

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

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

Piperacillin/Tazobactam Stravencon należy podawać przez oddzielny zestaw do infuzji, z wyjątkiem leków, których zgodność została potwierdzona.

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

Roztwór Ringera z mleczanami (roztwór Hartmanna) nie jest kompatybilny z połączeniem piperacyliny z tazobaktamem.

Nie dodawać produktu Piperacillin/Tazobactam Stravencon do produktów krwiopochodnych ani hydrolizatów albumin.

### **6.3 Okres ważności**

**Fiolka przed otwarciem: 2 lata**

#### **Roztwór sporządzony w fiolce**

Po przygotowaniu roztworu, chemiczna oraz fizyczna stabilność podczas stosowania została wykazana w okresie do 48 godzin podczas przechowywania w lodówce w temperaturze 2-8°C, jeżeli roztwór został przygotowany przy użyciu jednego z kompatybilnych rozpuszczalników do rekonstytucji (patrz punkt 6.6).

Niezużyty roztwór należy usunąć. Nie zamrażać.

#### **Rozcieńczony roztwór do infuzji**

Po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu, chemiczna oraz fizyczna stabilność rozcieńczonych roztworów do infuzji podczas stosowania została wykazana w okresie do 48 godzin podczas przechowywania w lodówce w temperaturze 2-8°C, jeżeli roztwór został przygotowany przy użyciu jednego z kompatybilnych rozcieńczalników do rozcieńczania przygotowanego roztworu (patrz punkt 6.6).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozpuszczony i rozcieńczony roztwór należy zużyć natychmiast. Jeżeli nie zostanie on zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania roztworu do zastosowania przed jego faktycznym użyciem ponosi użytkownik; zwykle czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 12 godzin w temperaturze 2-8°C, o ile rozpuszczenie i rozcieńczenie produktu nie nastąpiło w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nieotwarta fiolka: Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I o pojemności 50 ml, z korkiem z gumy halogenobutyłowej typu I oraz wieczkiem z aluminium i plastiku.

Wielkości opakowań: 1 lub 10 fiolek pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Produkt należy rozpuścić i rozcieńczyć w warunkach aseptycznych. Roztwór należy obejrzeć w celu wykrycia cząstek oraz przebarwienia przed podaniem. Roztwór należy użyć wyłącznie, jeżeli jest on przejrzysty (klarowny) i nie zawiera cząstek.

#### **Wstrzyknięcie dożylnie**

Zawartość każdej fiołki należy rozpuścić w objętości rozpuszczalnika podanej w tabeli poniżej, używając do tego celu jednego z kompatybilnych rozpuszczalników do przygotowywania roztworu. Mieszać ruchem okrężnym (wirować) fiołkę do całkowitego rozpuszczenia proszku (informacje szczegółowe dotyczące postępowania z roztworem zostały podane poniżej).

<b>Zawartość fiołki</b>	<b>Objętość rozpuszczalnika*, którą należy dodać do fiołki</b>
4 g / 0,50 g (4 g piperacyliny i 0,5 g tazobaktamu)	20 ml

\*Kompatybilne rozpuszczalniki do sporządzania roztworu:

- 0,9% (9 mg/ml) roztwór NaCl do wstrzykiwań
- Jałowa woda do wstrzykiwań<sup>(1)</sup>
- 5% (50 mg/ml) wodny roztwór glukozy

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

Rozpuszczony roztwór należy pobrać z fiołki przy użyciu strzykawki. Jeśli roztwór został sporządzony zgodnie z zaleceniami, zawartość fiołki pobrana za pomocą strzykawki będzie zawierała deklarowaną na etykiecie ilość piperacyliny i tazobaktamu.

Przygotowane roztwory mogą być dalej rozcieńczane do pożądanej objętości (np. 50 ml do 150 ml) przy użyciu jednego z następujących kompatybilnych rozcieńczalników:

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

- 5% (50 mg/ml) wodny roztwór glukozy
- 6% (60 mg/ml) roztwór dekstranu w 0,9% (9 mg/ml) roztworze chlorku sodu

Lista niezgodności została podana w punkcie 6.2.

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

Tylko do jednorazowego użycia. Usunąć wszelkie nieużyte resztki roztworu.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Stravencon Limited  
Landmark House  
17 Hanover Square  
London  
W1S 1HU  
Wielka Brytania

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**