

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Piperacillin/Tazobactam Sandoz 4 g/0,5 g
4 g + 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka lub butelka zawiera 9,44 mmol/l (217 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

Produkt Piperacillin/Tazobactam Sandoz 4 g/0,5 g jest wskazany w leczeniu następujących 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 i 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 bakteremią, której związek z którymkolwiek z wyżej wymienionych zakażeń jest potwierdzony lub podejrzewany.

Produkt Piperacillin/Tazobactam Sandoz 4 g/0,5 g można stosować w leczeniu pacjentów z neutropenią oraz gorączką, którą prawdopodobnie spowodowało zakażenie bakteryjne.

Uwaga: Nie zaleca się stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu bakteriemii wywołanej przez szczepy *E. coli* i *K. pneumoniae* (niewrażliwe na ceftriakson) wytwarzające β -laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL, ang. *extended-spectrum beta-lactamases*), patrz punkt 5.1.

Dzieci w wieku od 2 do 12 lat

- Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej.

Produkt Piperacillin/Tazobactam Sandoz 4 g/0,5 g można stosować w leczeniu dzieci z neutropenią oraz gorączką, którą prawdopodobnie spowodowało zakażenie bakteryjne.

Należy uwzględnić oficjalne zalecenia dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka i częstość podawania produktu Piperacillin/Tazobactam Sandoz 4 g/0,5 g zależy od ciężkości i lokalizacji zakażenia oraz przewidywanych patogenów.

Dorośli i młodzież

Zakażenia

Zwykle stosowana dawka wynosi 4 g piperacyliny + 0,5 g tazobaktamu, podawana co 8 godzin.

W leczeniu szpitalnego zapalenia płuc i zakażeń bakteryjnych u pacjentów z neutropenią zalecana dawka wynosi 4 g piperacyliny + 0,5 g tazobaktamu, podawana co 6 godzin. Ten sposób dawkowania można również stosować w innych wymienionych wskazaniach, jeśli nasilenie zakażenia jest szczególnie ciężkie.

W poniższej tabeli podsumowano częstości podawania oraz zalecane dawki dla dorosłych i młodzieży, w zależności od wskazania lub stanu pacjenta:

Częstość podawania	Piperacillin/Tazobactam Sandoz 4 g/0,5 g
Co 6 godzin	Ciężkie zapalenie płuc
	Dorośli 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)

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dawkę dożylną należy dostosować do aktualnego zaburzenia czynności nerek wg poniższych wskazówek (każdego pacjenta należy ściśle obserwować, czy nie występują u niego objawy toksyczności substancji czynnych oraz odpowiednio dostosować dawkę produktu leczniczego i przerwy między kolejnymi dawkami):

Klirens kreatyniny (ml/min)	Piperacillin/Tazobactam Sandoz 4 g/0,5 g (zalecana dawka)
>40	Modyfikacja dawki nie jest konieczna
20-40	Sugerowana maksymalna dawka: 4 g + 0,5 g co 8 godzin
<20	Sugerowana maksymalna dawka: 4 g + 0,5 g co 12 godzin

Pacjentom poddawany hemodializie należy podać po każdej sesji dializy jedną dodatkową dawkę piperacyliny z tazobaktamem 2 g + 0,25 g, gdyż hemodializa usuwa z organizmu 30-50% dawki piperacyliny w ciągu 4 godzin.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek i klirensiem kreatyniny powyżej 40 mg/min modyfikacja dawki nie jest konieczna.

Dzieci (w wieku od 2 do 12 lat)

Zakażenia

W poniższej tabeli podsumowano częstość podawania oraz dawki zależnie od masy ciała dla dzieci w wieku od 2 do 12 lat, w zależności od wskazania lub stanu pacjenta:

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

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dawkę dożylną należy dostosować do aktualnego zaburzenia czynności nerek wg poniższych wskazówek (każdego pacjenta należy ściśle obserwować, czy nie występują u niego objawy toksyczności substancji czynnych oraz odpowiednio dostosować dawkę produktu leczniczego oraz przerwy między kolejnymi dawkami):

Klirens kreatyniny (ml/min)	Piperacillin/Tazobactam Sandoz 4 g/0,5 g (zalecana dawka)
>50	Modyfikacja dawki nie jest konieczna
≤50	70 mg piperacyliny + 8,75 mg tazobaktamu na kg masy ciała, co 8 godzin

Dzieciom poddawanych hemodializie należy podać po każdej sesji dializy jedną dodatkową dawkę 40 mg piperacyliny + 5 mg tazobaktamu na kg masy ciała.

Stosowanie u dzieci w wieku poniżej 2 lat

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Piperacillin/Tazobactam Sandoz 4 g/0,5 g u dzieci w wieku od 0 do 2 lat.

Nie są dostępne dane z kontrolowanych badań klinicznych.

Czas trwania leczenia

Leczenie w większości wskazań trwa zazwyczaj od 5 do 14 dni, jednak czas ten należy ustalać w zależności od ciężkości zakażenia, rodzaju patogenu(ów) oraz klinicznego i bakteriologicznego przebiegu choroby u danego pacjenta.

Sposób podania

Produkt Piperacillin/Tazobactam Sandoz 4 g/0,5 g podaje się w infuzji dożylniej trwającej 30 minut.

Sposób przygotowania roztworu przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub jakikolwiek inny lek przeciwbakteryjny z grupy penicyliny.

Ostra, ciężka reakcja alergiczna na jakikolwiek inny antybiotyk beta-laktamowy (np. cefalosporyny, monobaktam lub karbapenem) w wywiadzie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przy wyborze piperacyliny z tazobaktamem do leczenia danego pacjenta należy brać pod uwagę zasadność zastosowania półsyntetycznej penicyliny o szerokim zakresie działania i uwzględniać takie czynniki, jak ciężkość zakażenia i rozpowszechnienie oporności na inne odpowiednie leki przeciwbakteryjne.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Piperacillin/Tazobactam Sandoz 4 g/0,5 g należy zebrać szczegółowy wywiad dotyczący występujących u pacjenta wcześniej reakcji nadwrażliwości na penicyliny, inne leki beta-laktamowe (np. cefalosporyny, monobaktam lub karbapenem) i na 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 ciężkich reakcji nadwrażliwości należy odstawić antybiotyk; może być konieczne podanie adrenaliny i innych środków stosowanych w stanach nagłych.

Piperacylina z tazobaktamem może wywoływać ciężkie skórne działania niepożądane, takie jak zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi oraz ostrą uogólnioną osutkę krostkową (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjenta pojawi się wysypka skórna, należy uważnie monitorować jego stan i w razie postępowania zmian przerwać stosowanie piperacyliny z tazobaktamem.

Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego wywołane przez antybiotyki może objawiać się ciężką, uporczywą biegunką, potencjalnie zagrażającą życiu. Objawy rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy mogą wystąpić w trakcie leczenia przeciwbakteryjnego lub po jego zakończeniu. W takich przypadkach należy przerwać stosowanie produktu Piperacillin/Tazobactam Sandoz.

Leczenie produktem Piperacillin/Tazobactam Sandoz 4 g/0,5 g może spowodować 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.

Może wystąpić leukopenia i neutropenia, zwłaszcza podczas długotrwałego leczenia. Dlatego należy okresowo badać czynność krwiotwórczą.

Tak jak podczas stosowania innych penicylin, podawanie dużych dawek produktu leczniczego może spowodować powikłania neurologiczne w postaci drgawek (napady drgawek), zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.8).

Ten produkt leczniczy zawiera 217 mg sodu na każdą fiolkę lub butelkę, co odpowiada 11% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

U pacjentów z małymi zasobami potasu lub pacjentów otrzymujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą zmniejszać stężenie potasu, może wystąpić hipokaliemia. U tych pacjentów zaleca się okresowe oznaczanie stężenia elektrolitów.

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na możliwość działania nefrotoksycznego (patrz punkt 4.8), piperacylinę z tazobaktamem należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub pacjentów poddawanych hemodializie. Dawkę dożylną oraz przerwy między kolejnymi dawkami należy dostosować do stopnia zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Wtórna analiza danych z dużego, wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania, w którym oceniano przesączanie kłębuszkowe (GFR) u krytycznie chorych pacjentów po podaniu często stosowanych antybiotyków, wykazała, że w porównaniu z innymi antybiotykami, leczenie piperacyliną z tazobaktamem wiązało się z mniejszą częstością odwracalnej poprawy wartości GFR. Wnioskiem z tej analizy było stwierdzenie, że piperacylina z tazobaktamem powoduje opóźniony powrót prawidłowej czynności nerek u tych pacjentów.

Jednoczesne stosowanie piperacyliny z tazobaktamem i wankomycyny może wiązać się ze zwiększoną częstością ostrego uszkodzenia nerek (patrz punkt 4.5).

Limfohistiocytoza hemofagocytarna (HLH)

U pacjentów leczonych piperacyliną z tazobaktamem notowano przypadki HLH, często po leczeniu trwającym ponad 10 dni. Jest to zagrażający życiu zespół nieprawidłowej aktywacji immunologicznej, odznaczający się występowaniem takich klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych, jak nasilone zapalenie uogólnione (np. gorączka, hepatosplenomegalia, hipertriglicerydemia, hipofibrynogenemia, duże stężenie ferrytyny w surowicy, cytopenia i hemofagocytoza). Jeśli u pacjenta wystąpią wczesne objawy nieprawidłowej aktywacji immunologicznej, należy niezwłocznie rozpocząć diagnozowanie. W razie ustalenia rozpoznania HLH należy przerwać leczenie.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie

Piperacylina stosowana jednocześnie z wekuronium wydłuża 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 którykolwiek lek z tej grupy.

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Podczas jednoczesnego podawania heparyny, doustnych leków przeciwzakrzepowych i innych leków, które mogą wpływać na układ krzepnięcia krwi, w tym również na czynność płytek, należy częściej badać parametry układu krzepnięcia i regularnie kontrolować wyniki.

Metotreksat

Piperacylina może zmniejszać wydalanie metotreksatu, dlatego należy kontrolować stężenie metotreksatu w surowicy, aby uniknąć jego toksycznego działania.

Probenecyd

Tak jak w przypadku innych penicylin, jednoczesne podawanie probenecydu i piperacyliny z tazobaktamem wydłuża okres półtrwania i zmniejsza klirens nerkowy zarówno piperacyliny, jak i tazobaktamu, ale nie zmienia ich stężeń maksymalnych.

Aminoglikozydy

Piperacylina podawana w monoterapii lub w skojarzeniu z tazobaktamem nie zmieniała znacząco właściwości farmakokinetycznych tobramycyny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek ani u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Podawanie tobramycyny również nie zmieniało znacząco właściwości farmakokinetycznych piperacyliny, tazobaktamu i metabolitu M1.

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

Informacje dotyczące podawania piperacyliny i tazobaktamu z aminoglikozydami, patrz punkty 6.2 i 6.6.

Wankomycyna

Badania wykazały, że u pacjentów otrzymujących jednocześnie piperacylinę z tazobaktamem i wankomycynę częściej występuje ostre uszkodzenie nerek niż po podaniu samej wankomycyny (patrz punkt 4.4). Niektóre z tych badań wskazują, że interakcja ta zależy od dawki wankomycyny. Nie notowano interakcji farmakokinetycznych między piperacyliną z tazobaktamem a wankomycyną.

Wpływ na wyniki badań diagnostycznych

Podobnie jak inne penicyliny, piperacylina z tazobaktamem może powodować fałszywie dodatnie wyniki oznaczenia glukozy w moczu metodami nieenzymatycznymi. Dlatego podczas leczenia produktem Piperacillin/Tazobactam Sandoz 4 g/0,5 g należy stosować metody enzymatyczne do oznaczenia glukozy w moczu.

Wyniki szeregu chemicznych metod oznaczania białka w moczu mogą być fałszywie dodatnie. Brak wpływu na oznaczanie białka w moczu za pomocą pasków.

Bezpośredni test Coombsa może być dodatni.

U pacjentów otrzymujących produkt Piperacillin/Tazobactam Sandoz 4 g/0,5 g wyniki testów Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA mogą być fałszywie dodatnie. Odnotowano reakcje krzyżowe polisacharydów i polifuranów nie pochodzących z grzybów *Aspergillus* z testem Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA.

Dodatnie wyniki powyższych testów u pacjentów otrzymujących produkt Piperacillin/Tazobactam Sandoz 4 g/0,5 g należy potwierdzać innymi metodami diagnostycznymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma lub istnieje ograniczona ilość danych dotyczących stosowania produktu Piperacillin/Tazobactam Sandoz 4 g/0,5 g u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozwój, ale nie dowiedziono działania teratogennego w dawkach toksycznych dla ciężarnych samic (patrz punkt 5.3).

Piperacylina i tazobaktam przenikają przez łożysko. Piperacylinę z tazobaktamem można stosować w czasie ciąży wyłącznie w przypadku ścisłych wskazań, tzn. wtedy, gdy spodziewana korzyść z leczenia przeważa nad możliwym ryzykiem dla kobiety w ciąży i płodu.

Karmienie piersią

Piperacylina przenika w małych ilościach do mleka kobiecego. Nie badano stężenia tazobaktamu w mleku kobiecym. Kobiety karmiące piersią powinny być leczone wyłącznie wtedy, gdy spodziewana korzyść z leczenia przeważa nad możliwym ryzykiem dla matki i dziecka.

Płodność

Badanie na szczurach nie wykazało wpływu na płodność ani na kojarzenie się w pary po podaniu dootrzewnowym tazobaktamu lub złożonego produktu zawierającego piperacylinę z tazobaktamem (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym (u 1 na 10 pacjentów) jest biegunka. Do najcięższych działań niepożądanych należy rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego i toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, występujące u 1 do 10 na 10 000 pacjentów. Częstości pancytopenii, wstrząsu anafilaktycznego i zespołu Stevensa-Johnsona nie można określić na podstawie dostępnych danych.

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz terminologią wg MedDRA. W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niebyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		nadkażenie drożdżakami*		rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego	
Zaburzenia		małopłytkowość,	leukopenia	agranulocytoza	pancytopenia*,

krwi i układu chłonnego		niedokrwistość*			neutropenia, niedokrwistość hemolityczna*, eozynofilia*, nadpłytkowość*
Zaburzenia układu immunologicznego					wstrząs rzekomoanafilaktyczny*, wstrząs anafilaktyczny*, reakcja rzekomoanafilaktyczna*, reakcja anafilaktyczna*, nadwrażliwość*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			hipokaliemia		
Zaburzenia psychiczne		bezsenna			majaczenie*
Zaburzenia układu nerwowego		bóle głowy	napady drgawek*		
Zaburzenia naczyniowe			niedociśnienie tętnicze, zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył, nagłe zaczerwienienie skóry		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				krwawienie z nosa	eozynofilowe zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka	ból brzucha wymioty, nudności, zaparcie, niestrawność		zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					zapalenie wątroby*, żółtaczką
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, świąd	rumień wielopostaciowy*, pokrzywka, wysypka grudkowo-plamkowa*	toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka*	zespół Stevensa-Johnsona*, złuszczone zapalenie skóry, polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. drug rash with eosinophilia and systemic syndrome, DRESS)*, ostra uogólniona osutka kropkowa (ang. acute generalised

					exanthematous pustulosis, AGEP)*, pęcherzowe zapalenie skóry, plamica
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			bóle stawów, bóle mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					niewydolność nerek, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		gorączka, odczyn w miejscu wstrzyknięcia	dreszcze		
Badania diagnostyczne		zwiększona aktywność AlAT, zwiększona aktywność AspAT, zmniejszone stężenie białka całkowitego we krwi, zmniejszone stężenie albuminy we krwi, dodatni bezpośredni odczyn Coombsa, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększone stężenie mocznika we krwi, wydłużony czas częściowej tromboplastyny	zmniejszone stężenie glukozy we krwi, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, wydłużony czas protrombinowy		wydłużony czas krwawienia, zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy

* Działanie niepożądane zgłaszane w okresie po wprowadzeniu piperacyliny z tazobaktamem do obrotu.

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

Wpływ grupy antybiotyków beta-laktamowych

Antybiotyki beta-laktamowe, w tym piperacylina z tazobaktamem, mogą prowadzić do wystąpienia objawów encefalopatii i drgawek (patrz punkt 4.4).

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, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu donoszono o przypadkach przedawkowania piperacyliny z tazobaktamem. W większości tych doniesień opisywano nudności, wymioty i biegunkę, które notowano również po stosowaniu produktu leczniczego 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

W razie przedawkowania należy przerwać leczenie produktem złożonym zawierającym piperacylinę z tazobaktamem. Nie jest znana swoista odtrutka.

W zależności od stanu klinicznego pacjenta należy zastosować leczenie podtrzymujące i objawowe.

Nadmierne stężenia piperacyliny lub tazobaktamu w surowicy można zmniejszyć metodą hemodializy (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania wewnętrznego, antybiotyki beta-laktamowe, penicyliny, połączenia penicylin z inhibitorami beta-laktamazy. Kod ATC: J01CR05

Mechanizm działania

Piperacylina, półsyntetyczna penicylina o szerokim spektrum, działa bakteriobójczo, hamując syntezę przegrody poprzecznej i ściany komórkowej.

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

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Czas, w którym stężenie piperacyliny utrzymuje się powyżej minimalnego stężenia hamującego ($T > MIC$) jest uznany za główny farmakodynamiczny wyznacznik jej skuteczności.

Mechanizm powstawania oporności

Dwoma głównymi mechanizmami powstawania oporności na piperacylinę z tazobaktamem są:

- unieczynnienie piperacyliny przez te beta-laktamazy, których nie hamuje tazobaktam: beta-laktamazy z klasy molekularnej B, C i D. Ponadto tazobaktam nie ochroni przed beta-laktamazami o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL) w grupie enzymów z klasy molekularnej A i D.
- modyfikacja białek wiążących penicylinę (PBP), co zmniejsza powinowactwo piperacyliny do docelowych elementów cząsteczkowych bakterii.

Ponadto zmiany przepuszczalności błony komórkowej bakterii oraz zwiększenie ekspresji wielolekowej pompy usuwającej lek z komórki może spowodować lub przyczynić się do powstania

oporności na piperacylinę z tazobaktamem. Dotyczy to zwłaszcza bakterii Gram-ujemnych.

Stężenia graniczne

Wartości graniczne minimalnego stężenia hamującego piperacyliny z tazobaktamem wg EUCAST (EUCAST, ang. *The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) (tabela wartości granicznych wersja 12.0, obowiązująca od 01.01.2022). Dla potrzeb badania wrażliwości stężenie tazobaktamu jest ustalone na poziomie 4 mg/L.

Patogen	Wartości graniczne zależne od gatunku bakterii (S≤/R>), mg/l piperacyliny
<i>Enterobacterales</i> (dawniej <i>Enterobacteriaceae</i>)	8/8 ¹
<i>Pseudomonas</i> spp.	<0.001/16 ¹
Rodzaj <i>Staphylococcus</i>	_2,3,4
Rodzaj <i>Enterococcus</i>	_5
<i>Streptococcus</i> grupy A, B, C i G ⁷	_6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁷	_8,12
Grupa <i>Viridans streptococci</i> ⁷	_9,10
<i>Haemophilus influenzae</i>	0.25/0.25 ¹
<i>Moraxella catarrhalis</i>	_11
Bakterie beztlenowe	
<i>Bacteroides</i> spp.	8/8 ¹
<i>Prevotella</i> spp.	0.5/0.5 ¹
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	0.5/0.5 ¹
<i>Clostridium perfringens</i>	0.5/0.5 ¹
<i>Cutibacterium acnes</i>	0.25/0.25 ¹
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	4/4 ¹
<i>Vibrio</i> spp.	1/1 ¹
Wartości graniczne (PK/PD) niezależne od gatunku bakterii	8/16 ¹

¹ Dla celów badania wrażliwości stężenie tazobaktamu jest ustalone na poziomie 4 mg/L.

² Większość *S.aureus* wytwarza penicylinazę, a niektóre z nich są odporne na metycylinę. Każdy z tych mechanizmów powoduje ich oporność na penicylinę benzylową, fenoksymetylopenicylinę, ampicylinę, amoksycylinę, piperacylinę i tikarcylinę. Gronkowce wykazujące wrażliwość na penicylinę benzylową i cefoksytynę mogą być opisywane jako wrażliwe na wszystkie penicyliny. Gronkowce wykazujące oporność na penicylinę benzylową, ale wrażliwe na cefoksytynę, są wrażliwe na połączenie penicylin z inhibitorami beta-laktamazy oraz penicyliny izoksazolilowe (oksacylinę, kloksacylinę, dikloksacylinę i flukloksacylinę) oraz nafcylinę. W przypadku leków podawanych doustnie należy zapewnić wystarczającą ekspozycję w miejscu zakażenia. Gronkowce wykazujące oporność na cefoksytynę są odporne na wszystkie penicyliny.

³ Większość gronkowców koagulazoujemnych wytwarza penicylinazę, a niektóre są odporne na metycylinę. Każdy z tych mechanizmów powoduje, że są one odporne na penicylinę benzylową, fenoksymetylopenicylinę, ampicylinę, amoksycylinę, piperacylinę i tikarcylinę. Żadna z obecnie dostępnych metod nie pozwala na wiarygodne wykrycie wytwarzania penicylinazy u wszystkich gatunków gronkowców, ale oporność na metycylinę można wykryć za pomocą cefoksytyny, jak opisano.

⁴ Wrażliwe na ampicylinę *S. saprophyticus* są *mecA* -negatywne (nie posiadają genu *mecA*) i wrażliwe na ampicylinę, amoksycylinę i piperacylinę (bez lub z inhibitorem beta-laktamazy)

⁵ Wrażliwość na ampicylinę, amoksycylinę i piperacylinę (z inhibitorem beta-laktamazy lub bez niego) może być wnioskowana na podstawie wyników oznaczenia drażliwości na ampicylinę. Oporność na ampicylinę występuje rzadko u *E. faecalis* (co należy potwierdzić oznaczeniem wartości MIC), ale często u *E. faecium*.

⁶ O drażliwości paciorkowców grupy A, B, C i G na penicyliny można wnioskować na podstawie oznaczenia drażliwości na penicylinę benzylową (we wskazaniach innych niż zapalenie opon mózgowych) z wyjątkiem drażliwości paciorkowców grupy B na fenoksymetylopenicylinę i penicylin izoksazolilowe.

⁷ Dodanie inhibitora beta-laktamazy nie zwiększa korzyści klinicznej.

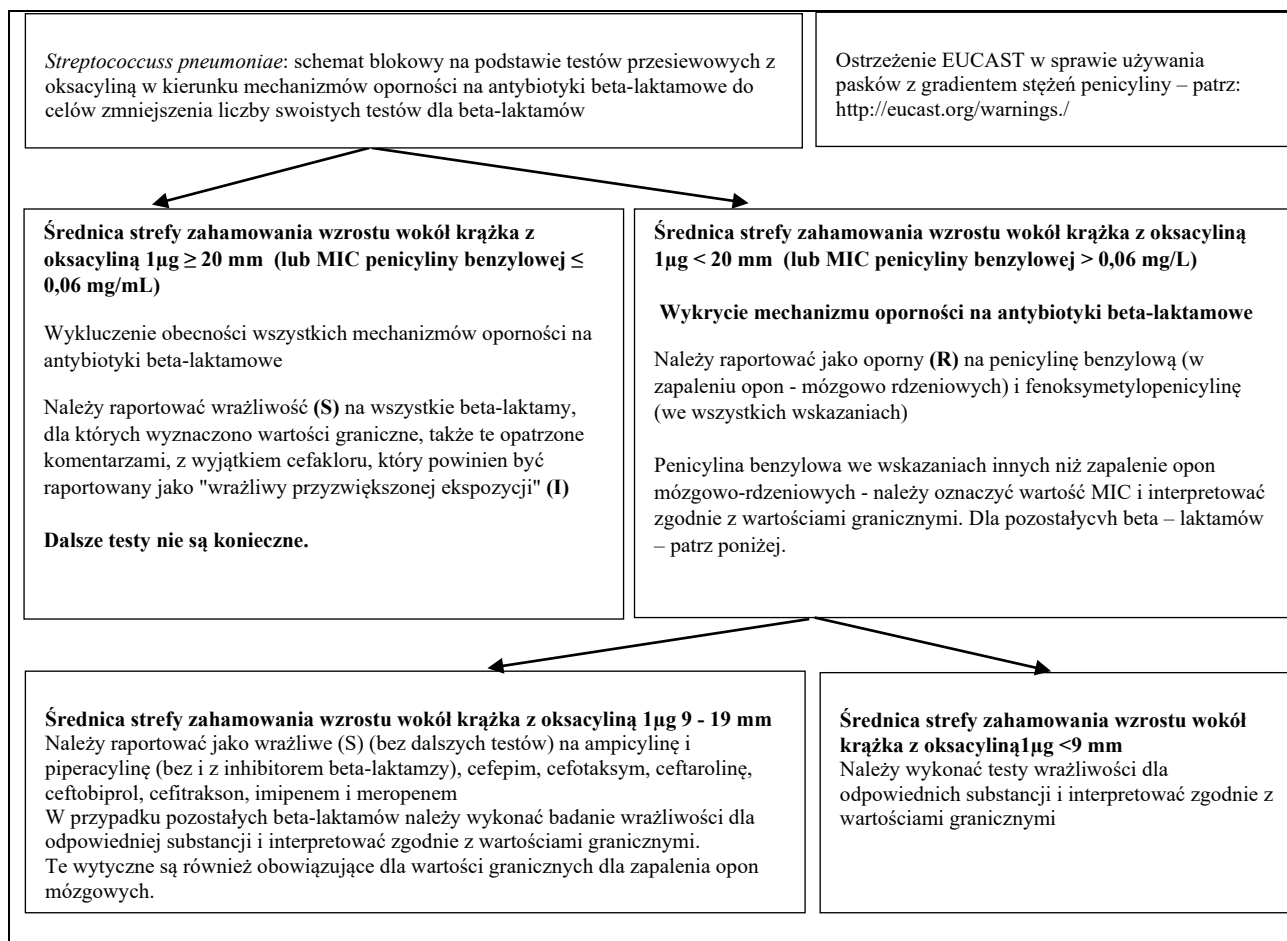
⁸ Wrażliwość wnioskowana na podstawie oznaczenia drażliwości na ampicylinę (we wskazaniach innych niż zapalenie opon mózgowych).

⁹ Penicylina benzylowa (oznaczenie MIC lub test z zastosowaniem dyfuzji krążkowej) może być stosowana do badań przesiewowych w kierunku oporności na beta-laktamy u paciorkowców grupy *viridans*. Izolaty sklasyfikowane jako ujemne (drażliwe na penicylinę benzylową) mogą być zgłaszane jako drażliwe na środki beta-laktamowe, dla których wymienione są wartości graniczne (w tym te dla których interpretację wyniku podano w „komentarzach”). Izolaty sklasyfikowane jako dodatnie (niewrażliwe na penicylinę benzylową) powinny być badane pod kątem drażliwości na poszczególne antybiotyki lub zgłaszane jako odporne.

¹⁰ W przypadku izolatów drażliwych na penicylinę benzylową w badaniu przesiewowym (strefa zahamowania ≥ 18 mm lub MIC $\leq 0,25$ mg/L), o drażliwości można wnioskować na podstawie wyniku oznaczania drażliwości na benzylopenicylinę lub ampicylinę. W przypadku izolatów niewrażliwych na penicylinę benzylową w badaniu przesiewowym (strefa zahamowania 0,25 mg/L), o drażliwości można wnioskować na podstawie oznaczenia drażliwości na ampicylinę.

¹¹ Wrażliwość można wnioskować na podstawie oznaczenia drażliwości na amoksycylinę w połączeniu z kwasem klawulanowym

¹² W celu wykluczenia obecności mechanizmów oporności na antybiotyki beta-laktamowe należy przeprowadzić badanie przesiewowe z zastosowaniem krążka z oksacyliną 1 μ g lub wykonać oznaczenie wartości MIC penicyliny benzylowej. Jeżeli wynik badania przesiewowego będzie ujemny (strefa zahamowania wzrostu wokół krążka z oksacyliną ≥ 20 mm lub wartość MIC penicyliny benzylowej $\leq 0,06$ mg/l), wszystkie antybiotyki beta-laktamowe, dla których ustalono kliniczne wartości graniczne, w tym antybiotyki, dla których interpretację wyniku podano w „komentarzach”, mogą być opisywane jako drażliwe bez przeprowadzania dalszych badań oprócz cefakloru, który, jeśli został podany na wyniku, powinien być opisywany jako „drażliwy, zwiększona ekspozycja” (I). Jeśli wynik badania jest dodatni (strefa zahamowania wzrostu wokół krążka z oksacyliną < 20 mm lub MIC penicyliny benzylowej $> 0,06$ mg/L), **patrz schemat poniżej**.



Wrażliwość

Rozpowszechnienie oporności nabytej wybranych gatunków drobnoustrojów może się różnić w zależności od lokalizacji geograficznej i czasu; do oceny oporności konieczne są dane lokalne, zwłaszcza w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, jeżeli częstość występowania oporności na danym obszarze jest tak duża, że przydatność leku (przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń) jest wątpliwa, należy zasięgnąć porady specjalistycznej.

Zestawienie gatunków bakterii według wrażliwości na piperacylinę z tazobaktamem
GATUNKI ZWYKLE WRAŻLIWE
<p>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</p> <p><i>Enterococcus faecalis</i> (wyłącznie izolaty wrażliwe na ampicylinę lub penicylinę)</p> <p><i>Listeria monocytogenes</i></p> <p><i>Staphylococcus aureus</i> (wyłącznie izolaty wrażliwe na metycylinę)</p> <p><i>Staphylococcus species</i>, koagulazo-ujemny (wyłącznie izolaty wrażliwe na metycylinę)</p> <p><i>Streptococcus agalactiae</i> (paciorkowce grupy B)[†]</p> <p><i>Streptococcus pyogenes</i> (paciorkowce grupy A)[†]</p>
<p>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</p> <p><i>Citrobacter koseri</i></p> <p><i>Haemophilus influenzae</i></p> <p><i>Moraxella catarrhalis</i></p> <p><i>Proteus mirabilis</i></p>
<p>Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie</p> <p><i>Clostridium species</i></p> <p><i>Eubacterium species</i></p> <p>Beztlenowe ziarniaki Gram-dodatnie^{††}</p>

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
Citrobacter freundii
Enterobacter species
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus vulgaris
Providencia ssp.
Pseudomonas aeruginosa
Rodzaj *Serratia*

GATUNKI O OPORNOŚCI NATURALNEJ

Bakterie tlenowe Gram-dodatnie
Corynebacterium jeikeium
Bakterie tlenowe Gram-ujemne
Burkholderia cepacia
Rodzaj *Legionella*
Ochrobactrum anthropi
Stenotrophomonas maltophilia
Inne bakterie
Chlamydophila pneumoniae
Mycoplasma pneumoniae

[†] Paciorkowce nie są bakteriami wytwarzającymi beta-laktamazy; oporność tych drobnoustrojów wynika ze zmian w białkach wiążących penicylinę (PBP, ang. penicillin-binding proteins) i w związku z tym wrażliwe izolaty są wrażliwe na samą piperacylinę. Brak doniesień o oporności *S. pyogenes* na penicylinę.

^{††} w tym *Anaerococcus*, *Finegoldia*, *Parvimonas*, *Peptoniphilus* oraz *Peptostreptococcus* spp.

Badanie kliniczne Merino (zakażenia krwi wywołane przez szczepy bakterii wytwarzające ESBL)

W prospektywnym, randomizowanym, opublikowanym badaniu klinicznym typu non-inferiority, prowadzonym w grupach równoległych, nie wykazano *non-inferiority* dla leczenia celowanego (tj. opartego na wrażliwości potwierdzonej w warunkach *in vitro*) piperacyliną z tazobaktamem w porównaniu z leczeniem meropenemem, pod względem śmiertelności po 30 dniach, u dorosłych pacjentów z zakażeniami krwi wywołanymi przez szczepy *E. coli* lub *K. pneumoniae* niewrażliwe na ceftriakson.

Ogółem w grupie leczonej piperacyliną z tazobaktamem 23 ze 187 pacjentów (12,3%) osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy, jakim była śmiertelność po 30 dniach, w porównaniu z 7 ze 191 (3,7%) pacjentów zrandomizowanych do grupy leczonej meropenemem [różnica ryzyka: 8,6% (jednostronny 97,5% CI: od $-\infty$ do 14,5%); $p = 0,90$ dla *non-inferiority*. Różnica ta nie osiągnęła granicy dla hipotezy *non-inferiority* wynoszącej 5%.

Wyniki leczenia były spójne w analizie populacji jaka zakończyła badanie zgodnie z protokołem, gdzie w grupie leczonej piperacyliną z tazobaktamem pierwszorzędowy punkt końcowy osiągnęło 18 ze 170 pacjentów (10,6%) w porównaniu z 7 ze 186 (3,8%) w grupie leczonej meropenemem [różnica

ryzyka: 6,8% (jednostronny 97,5% CI: od $-\infty$ do 12,8%); $p = 0,76$ dla *non-inferiority*].
Ustąpienie objawów klinicznych i poprawa wyników mikrobiologicznych (drugorzędowe punkty końcowe) do 4. dnia wystąpiło u 121 ze 177 pacjentów (68,4%) w grupie leczonej piperacyliną z tazobaktamem i u 138 ze 185 (74,6%) w grupie leczonej meropenemem [różnica ryzyka: 6,2% (95% CI: od -15,5 do 3,1%); $p = 0,19$]. W przypadku drugorzędowych punktów końcowych testy statystyczne były dwustronne, a wartość $p < 0,05$ uznano za istotną.
W niniejszym badaniu stwierdzono dysproporcję pod względem śmiertelności między badanymi grupami. Przyjęto, że zgony w grupie leczonej piperacyliną z tazobaktamem były związane raczej z chorobami współistniejącymi, a nie z towarzyszącym zakażeniem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenia piperacyliny i tazobaktamu po podaniu dawki 4 g + 0,5 g w infuzji dożyłnej trwającej 30 minut wynoszą odpowiednio 298 $\mu\text{g/ml}$ i 34 $\mu\text{g/ml}$.

Dystrybucja

Zarówno piperacylina, jak i tazobaktam wiążą się z białkami osocza w około 30%, a na wiązanie to nie ma wpływu obecność innych związków. 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 stężenia w tkankach stanowią ogół od 50 do 100% stężenia w osoczu. Tak jak w przypadku innych penicylin, dystrybucja produktu leczniczego do płynu mózgowo-rdzeniowego pacjentów bez stanu zapalnego opon mózgowych jest mała.

Metabolizm

Piperacylina jest przekształcana do metabolitu deetylowego o słabszej aktywności mikrobiologicznej. Tazobaktam metabolizowany jest do jednego związku, niewykazującego aktywności mikrobiologicznej.

Wydalenie

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 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 zmienia istotnie farmakokinetyki piperacyliny. Piperacylina prawdopodobnie zmniejsza szybkość wydalania 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. U pacjentów z klirensem kreatyniny mniejszym niż 20 ml/min okres półtrwania piperacyliny jest dłuższy dwukrotnie, a tazobaktamu czterokrotnie niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

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

Dzieci i młodzież

W populacyjnej analizie farmakokinetyki szacunkowy klirens u dzieci w wieku od 9 miesięcy do 12 lat był porównywalny do obserwowanego u dorosłych. Średnia wartość dla badanej populacji wynosiła 5,64 (0,34) ml/min/kg mc. U dzieci w wieku od 2 do 9 miesięcy szacunkowy klirens piperacyliny stanowi 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 u pacjentów w podeszłym wieku jest dłuższy o odpowiednio 32% i 55% niż u osób młodszych. Ta różnica może być spowodowana zmianami klirensu kreatyniny związanymi z wiekiem.

Rasa

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W badaniu wpływu na płodność i rozród u szczurów po dootrzewnowym podaniu tazobaktamu lub piperacyliny z tazobaktamem opisywano zmniejszenie liczebności miotów oraz zwiększenie liczby płodów z opóźnionym procesem kostnienia i wadami żeber, a także toksyczne działanie na matki. Płodność pokolenia F1 i rozwój zarodkowy w pokoleniu F2 nie były zaburzone.

Przeprowadzone na myszach i szczurach badania działania teratogennego tazobaktamu lub piperacyliny z tazobaktamem po podaniu dożylnym wykazały, że dawki toksyczne dla matek powodowały nieznaczne zmniejszenie masy ciała płodów, ale nie wykazywały działania teratogennego.

U szczurów obserwowano zaburzenia rozwoju około- i poporodowego (zmniejszenie masy ciała płodów, zwiększenie częstości martwych urodzeń, zwiększenie śmiertelności noworodków), połączone z działaniem toksycznym u matki, po dootrzewnowym podaniu tazobaktamu lub piperacyliny z tazobaktamem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie ma.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie mieszać z innymi produktami leczniczymi, poza wymienionymi w punkcie 6.6.

Nie mieszać tego produktu ani nie stosować jednocześnie z żadnym aminoglikozydem. Mieszanie *in vitro* antybiotyków beta-laktamowych z aminoglikozydami może powodować istotną dezaktywację aminoglikozydu.

Piperacyliny z tazobaktamem nie należy mieszać z innymi substancjami w strzykawce ani w pojemniku do infuzji, gdyż nie ustalono zgodności.

Piperacylinę z tazobaktamem należy podawać przez osobny zestaw do infuzji, z wyjątkiem leków, których zgodność została potwierdzona.

Ze względu na niestabilność chemiczną, piperacyliny z tazobaktamem nie należy stosować w roztworach zawierających tylko sodu wodorowęglan.

Mleczanowy roztwór Ringera (Hartmanna) nie jest zgodny z produktem złożonym zawierającym piperacylinę z tazobaktamem.

Produktu złożonego zawierającego piperacylinę z tazobaktamem nie należy dodawać do preparatów krwi lub hydrolizatów albumin.

6.3 Okres ważności

Przed otwarciem

2 lata

Po rozpuszczeniu (i rozcieńczeniu)

Wykazano trwałość chemiczną i fizyczną produktu przez 24 godziny w temperaturze 20-25°C i przez 48 godzin w temperaturze 2-8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast po otwarciu. Jeśli produkt nie zostanie wykorzystany natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik. Zasadniczo produktu nie należy przechowywać przez okres dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2-8°C, chyba że rozpuszczanie (rozcieńczenie) przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przed otwarciem

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka o pojemności 100 ml ze szkła typu II z korkiem z gumy halogenobutylowej, z aluminiowym uszczelnieniem i nakładką typu *flip-off*, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 1, 5, 10, 12 i 50 butelek.

Butelka o pojemności 50 ml ze szkła typu II z korkiem z gumy halogenobutylowej, z aluminiowym uszczelnieniem i nakładką typu *flip-off*, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 1, 5, 10, 12 i 50 butelek.

Fiolka o pojemności 50 ml ze szkła typu III z korkiem z gumy halogenobutyłowej, z aluminiowym uszczelnieniem i nakładką typu *flip-off*, w tekturowym pudełku.
Wielkości opakowań: 1, 5, 10, 12 i 50 fiolek.

Fiolka o pojemności 50 ml ze szkła typu II z korkiem z gumy halogenobutyłowej, z aluminiowym uszczelnieniem i nakładką typu *flip-off*, w tekturowym pudełku.
Wielkości opakowań: 1, 5, 10, 12 i 50 fiolek.

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 roztwór należy obejrzeć w celu wykrycia cząstek lub zmiany zabarwienia. Roztwór można zastosować tylko w przypadku, gdy jest przejrzysty i nie zawiera widocznych cząstek.

Podanie dożylnie

Zawartość każdej butelki/fiolki należy rozpuścić we wskazanej w tabeli objętości jednego ze zgodnych rozpuszczalników. Mieszać ruchem okrężnym aż do rozpuszczenia. Następuje to zwykle w ciągu 3 minut ciągłego mieszania (szczegółowe informacje dotyczące postępowania z produktem leczniczym znajdują się niżej).

Zawartość butelki/fiolki	Objętość rozpuszczalnika*
4 g piperacyliny + 0,5 g tazobaktamu	20 ml

* Zgodne rozpuszczalniki:

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

Przygotowany roztwór należy pobrać z butelki/fiolki strzykawką. Po rozpuszczeniu proszku w zalecany sposób zawartość butelki/fiolki pobrana za pomocą strzykawki będzie zawierać podaną na etykiecie ilość piperacyliny i tazobaktamu.

Przygotowany roztwór można dalej rozcieńczać do potrzebnej objętości (np. 50 ml do 150 ml) jednym z następujących zgodnych rozcieńczalników:

- 9 mg/ml (0,9%) roztwór sodu chlorku w wodzie do wstrzykiwań,
- 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy w wodzie do wstrzykiwań,
- 60 mg/ml (6%) roztwór dekstranu 40 w 9 mg/ml (0,9%) roztworze sodu chlorku.

Podawanie w skojarzeniu z aminoglikozydami

Ze względu na inaktywację aminoglikozydu przez antybiotyki beta-laktamowe w warunkach *in vitro* zaleca się, aby Piperacillin/Tazobactam Sandoz 4 g/0,5 g i aminoglikozyd podawać oddzielnie. Jeżeli jednoczesne podawanie aminoglikozydu i produktu Piperacillin/Tazobactam Sandoz 4 g/0,5 g jest konieczne, należy je rozpuszczać i rozcieńczać oddzielnie.

Jeżeli zalecane jest jednoczesne podanie, Piperacillin/Tazobactam Sandoz 4 g/0,5 g jest zgodny i może być podawany jednocześnie przez wspólny dren infuzyjny (Y) wyłącznie z niżej wymienionymi aminoglikozydami i w opisanych niżej warunkach:

Aminoglikozyd	Dawka piperacyliny z tazobaktamem	Objętość rozcieńczalnika piperacyliny z tazobaktamem	Zakres stężeń aminoglikozydu* [mg/ml]	Dopuszczalne rozcieńczalniki
---------------	-----------------------------------	--	---------------------------------------	------------------------------

		[ml]		
Amikacyna	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	1,75 – 7,5	0,9% sodium chloride or 5% glucose
Gentamycyna	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	0,7 – 3,32	0,9% sodium chloride or 5% glucose

* Dawkę aminoglikozydu należy dostosować do masy ciała pacjenta, ciężkości zakażenia (ciężkie lub zagrażające życiu) i czynności nerek (klirens kreatyniny).

Zgodność piperacyliny z tazobaktamem z innymi aminoglikozydami nie została określona. Jedynie podane wyżej stężenia i rozpuszczalniki amikacyny i gentamycyny z wymienionymi dawkami piperacyliny z tazobaktamem określono jako zgodne do równoczesnego podawania przez wspólny dren infuzyjny Y. Równoczesne stosowanie przez wspólny dren infuzyjny Y, w inny sposób niż podany powyżej, może spowodować unieczynnienie aminoglikozydu przez piperacylinę z tazobaktamem.

Niezgodności, patrz punkt 6.2.

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

Produkt jest przeznaczony wyłącznie do użytku jednorazowego. Niewykorzystany roztwór należy wyrzucić.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 15569

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.05.2009 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25.07.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

18.01.2023