

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka o pojemności 30 mL zawiera 2,085 g soli sodowej piperacyliny, co odpowiada 2 g piperacyliny, oraz 0,268 g soli sodowej tazobaktamu, co odpowiada 0,25 g tazobaktamu.  
Jedna fiolka o pojemności 30 mL zawiera 4,17 g soli sodowej piperacyliny, co odpowiada 4 g piperacyliny, oraz 0,536 g soli sodowej tazobaktamu, co odpowiada 0,5 g tazobaktamu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Zawartość sodu: 4,7 mmol (108,1 mg) sodu na fiolkę proszku do sporządzania roztworu do infuzji.

Zawartość sodu: 9,4 mmol (216,2 mg) sodu na fiolkę proszku do sporządzania roztworu do infuzji.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.  
Biały lub jasnożółty krystaliczny proszek.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Piperacillin/Tazobactam jest wskazany do stosowania w leczeniu wymienionych poniżej 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 wewnątrzszpitalne zapalenie płuc i respiratorowe zapalenie płuc.
- Powikłane zakażenia układu moczowego (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek).
- Powikłane zakażenia wewnątrzbrzuszne.
- Powikłane zakażenia skóry i tkanek podskórnych (w tym zakażenia stopy cukrzycowej).

Leczenie pacjentów z bakteriemii, która występuje w połączeniu z, lub podejrzewa się, że wiąże się każdy z wyżej wymienionych infekcji.

Piperacillin/Tazobactam może być stosowany w leczeniu pacjentów z neutropenią i towarzyszącą gorączką, co do której istnieje podejrzenie, że jest spowodowana przez zakażenie bakteryjne.

#### **Dzieci w wieku od 2 do 12 lat**

- Powikłane zakażenia wewnątrzbrzuszne.

Piperacillin/Tazobactam może być stosowany w leczeniu dzieci z neutropenią i towarzyszącą gorączką, co do której istnieje podejrzenie, że jest spowodowana przez zakażenie bakteryjne.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

Dawka i częstotliwość podawania produktu leczniczego Piperacillin/Tazobactam zależy od nasilenia i lokalizacji zakażenia oraz od przewidywanego czynnika etiologicznego.

#### *Dorośli i młodzież*

#### Zakażenia

Zazwyczaj stosowana dawka to 4 g piperacyliny + 0,5 g tazobaktamu — podawane co 8 godzin.

W przypadku wewnątrzszpitalnego zapalenia płuc i zakażeń bakteryjnych u pacjentów z neutropenią dawka zalecana to 4 g piperacyliny + 0,5 g tazobaktamu — podawane co 6 godzin. Ten schemat dawkowania można też stosować w leczeniu pacjentów z innymi zakażeniami wymienionymi we wskazaniach do stosowania omawianego produktu leczniczego, jeśli zakażenia te są szczególnie nasilone.

W poniższej tabeli zestawiono dane na temat częstotliwości podawania omawianego produktu leczniczego i zalecanych dawek u dorosłych i młodzieży z podziałem na wskazania lub schorzenia.

<b>Częstotliwość podawania produktu leczniczego</b>	<b>Piperacillin/Tazobactam 4 g + 0,5 g</b>
Co 6 godzin	Ciężkie zapalenie płuc
	Neutropenia u dorosłych z towarzyszącą gorączką, co do której istnieje podejrzenie, że jest spowodowana przez zakażenie bakteryjne
Co 8 godzin	Powikłane zakażenia układu moczowego (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek)
	Powikłane zakażenia wewnątrzbrzuszne
	Zakażenia skóry i tkanek podskórnych (w tym zakażenia stopy cukrzycowej)

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Wysokość dawki dożylniej należy dostosować do stopnia zaburzenia czynności nerek w następujący sposób (każdego pacjenta należy ściśle obserwować, czy nie wystąpią ewentualne objawy działań toksycznych i w przypadku ich wystąpienia dawkę produktu leczniczego i częstotliwość jego podawania należy odpowiednio modyfikować):

<b>Klirens kreatyniny [mL/min]</b>	<b>Piperacillin/Tazobactam (dawka zalecana)</b>
>40	Nie ma konieczności modyfikowania dawkowania
20-40	Sugerowana dawka maksymalna: 4 g + 0,5 g co 8 godzin

<20	Sugerowana dawka maksymalna: 4 g + 0,5 g co 12 godzin
-----	---

U pacjentów poddawanych hemodializie należy po każdej sesji dializy podać dodatkową dawkę piperacyliny/tazobaktamu w wysokości 2 g + 0,25 g, gdyż podczas hemodializy usuwane jest 30-50% dawki piperacyliny w okresie 4 godzin.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności modyfikowania dawkowania (patrz punkt 5.2).

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek lub klirensiem kreatyniny powyżej 40 mL/min.

#### Dzieci w wieku od 2 do 12 lat

#### Zakażenia

W poniższej tabeli zestawiono dane na temat częstotliwości podawania omawianego produktu leczniczego i dawek wyrażonych w przeliczeniu na masę ciała u dzieci w wieku od 2 do 12 lat z podziałem na wskazania lub schorzenia.

<b>Dawka produktu leczniczego w przeliczeniu na masę ciała oraz częstotliwość jego podawania</b>	<b>Wskazanie (schorzenie)</b>
80 mg piperacyliny + 10 mg tazobaktamu na kg masy ciała — podawane co 6 godzin	Neutropenia u dzieci z towarzyszącą gorączką, co do której istnieje podejrzenie, że jest spowodowana przez zakażenie bakteryjne*
100 mg piperacyliny + 12,5 mg tazobaktamu na kg masy ciała — podawane co 8 godzin	Powikłane zakażenia wewnątrzbrzuszne*

\*) Nie podawać większej dawki jednorazowej niż 4 g + 0,5 g podawanej przez 30 minut.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Wielkość dawki dożylniej należy dostosować do stopnia zaburzenia czynności nerek w następujący sposób (każdego pacjenta należy ściśle obserwować, czy nie wystąpią u niego objawy działań toksycznych i w przypadku ich wystąpienia dawkę produktu leczniczego i częstotliwość jego podawania należy odpowiednio modyfikować):

<b>Klirens kreatyniny [mL/min]</b>	<b>Piperacillin/Tazobactam (dawka zalecana)</b>
>50	Nie ma konieczności modyfikowania dawkowania
≤50	70 mg piperacyliny na kg masy ciała + 8,75 mg tazobaktamu na kg masy ciała co 8 godzin

U dzieci poddawanych hemodializie należy po każdej sesji dializy podać dodatkową dawkę piperacyliny/tazobaktamu w wysokości 40 mg na kg masy ciała + 5 mg na kg masy ciała.

#### Stosowanie u dzieci w wieku poniżej 2 lat

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Piperacillin/Tazobactam u dzieci w wieku od 0 do 2 lat.

Brak danych z kontrolowanych badań klinicznych są dostępne.

### **Czas trwania leczenia**

Czas trwania leczenia w przypadku większości wskazań wynosi zwykle od 5 do 14 dni. Czas trwania leczenia powinno się jednak określać na podstawie nasilenia zakażenia, wywołujących je czynników etiologicznych oraz ewolucji objawów klinicznych i wyników badań bakteriologicznych.

### **Sposób podawania**

Piperacillin/Tazobactam 2 g + 0,25 g można podawać we wlewie dożylnym (trwającym 30 minut).

Piperacillin/Tazobactam 4 g + 0,5 g można podawać we wlewie dożylnym (trwającym 30 minut).

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne, inne penicyliny lub leki przeciwbakteryjne z grupy penicylin lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Dodatni wywiad w kierunku ostrej reakcji alergicznej o dużym nasileniu na jakikolwiek inny antybiotyk beta-laktamowy (np. z grupy cefalosporyn, monobaktamów lub karbapenemów).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Wybierając połączenie piperacyliny z tazobaktamem do leczenia danego pacjenta, należy uwzględnić zasadność stosowania penicyliny półsyntetycznej o szerokim zakresie działania ze względu na takie czynniki, jak nasilenie zakażenia i rozpowszechnienie oporności na inne odpowiednie leki przeciwbakteryjne.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Piperacillin/Tazobactam należy zebrać staranny wywiad dotyczący występowania w przeszłości reakcji nadwrażliwości na penicyliny, inne antybiotyki beta-laktamowe (np. z grupy cefalosporyn, monobaktamów lub karbapenemów) oraz inne alergeny. U pacjentów otrzymujących penicyliny, w tym połączenie piperacyliny z tazobaktamem, opisywano przypadki ciężkich i sporadycznie powodujących zgon reakcji nadwrażliwości [anafilaktycznych/anafilaktoidalnych (w tym wstrząs)]. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego rodzaju reakcji jest większe u osób z dodatnim wywiadem w kierunku nadwrażliwości na wiele alergenów. Poważne reakcje nadwrażliwości wymagają odstawienia antybiotyku i mogą wymagać podania adrenaliny lub zastosowania innych interwencji ratunkowych.

Piperacillin/Tazobactam może spowodować poważne negatywne reakcje skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona, toksycznej martwicy naskórka, reakcji na lek z eozynofilią i objawami układowymi i ostrej uogólnionej exanthematous pustulosis (patrz punkt 4.8). Jeśli pacjenci wysypka skórna powinny one być ściśle monitorowane i Piperacillin/Tazobactam przerwać w przypadku zmiany postępu.

Związane ze stosowaniem antybiotyków rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego może objawiać się ciężką uporczywą biegunką, która może zagrażać życiu. Objawy rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego mogą pojawiać się podczas antybiotykoterapii lub

po jej zakończeniu. W tych przypadkach produkt leczniczy Piperacillin/Tazobactam powinno się odstawić.

Leczenie produktem leczniczym Piperacillin/Tazobactam może prowadzić do pojawienia się szczepów opornych, które mogą wywoływać nadkażenia.

U niektórych pacjentów otrzymujących antybiotyki beta-laktamowe opisywano przypadki występowania objawów krwotocznych. Reakcje te czasami wiązały się z nieprawidłowymi wartościami parametrów układu krzepnięcia, np. czasu krzepnięcia, czasu agregacji płytek krwi i czasu protrombinowego, a prawdopodobieństwo ich wystąpienia jest większe u pacjentów z niewydolnością nerek. W przypadku wystąpienia objawów krwotocznych antybiotyk powinno się odstawić i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Podczas stosowania omawianego produktu leczniczego może dochodzić do rozwoju leukopenii i neutropenii, szczególnie przy długotrwałym stosowaniu omawianego produktu leczniczego, w związku z czym powinno się okresowo oznaczać parametry układu krwiotwórczego.

Jak w przypadku innych penicylin, podczas stosowania wysokich dawek omawianego produktu leczniczego, szczególnie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, może dochodzić do powikłań neurologicznych w postaci drgawek.

Piperacillin/Tazobactam 2 g + 0,25 g zawiera 108,1 mg sodu na dawkę, co odpowiada 5,52 % zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia sodu.

Piperacillin/Tazobactam 4 g + 0,5 g zawiera 216,2 mg sodu na dawkę, co odpowiada 11,06 % zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia sodu.

Maksymalna dzienna dawka tego produktu odpowiada 44,24% zalecanej przez WHO maksymalnej dziennej dawki sodu.

Piperacillin/Tazobactam Noridem, 2 g + 0,25 g oraz Piperacillin/Tazobactam Noridem, 4 g + 0,5 g są zawierają dużo sodu.

Należy to uwzględnić u osób stosujących dietę o niskiej zawartości soli.

U pacjentów ze zmniejszoną rezerwą potasu w organizmie lub pacjentów otrzymujących jednocześnie produkty lecznicze mogące obniżać stężenie potasu we krwi może dochodzić do hipokaliemii, w związku z czym u tych chorych wskazane jest okresowe oznaczanie stężenia elektrolitów.

#### Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na potencjalną toksyczność dla nerek (patrz punkt 4.8), piperacylinę z tazobaktamem należy stosować z ostrożnością, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub u pacjentów leczonych hemodializami. Należy dostosować wielkości dawek podawanych dożylnie oraz przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami do stopnia zaburzeń czynności nerek (patrz punkt 4.2).

W drugorzędowej analizie wykorzystującej dane z dużego, wielośrodkowego, randomizowanego kontrolowanego badania, w której badano współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *glomerular filtration rate*, GFR) u ciężko chorych pacjentów po podaniu najczęściej stosowanych antybiotyków, stwierdzono, że w porównaniu z innymi antybiotykami, stosowanie piperacyliny z tazobaktamem wiązało się ze zmniejszeniem szybkości odwracalnej

poprawy dla GFR. Na podstawie tej analizy wyciągnięto wniosek, że piperacylina z tazobaktamem była przyczyną opóźnienia regeneracji nerek u tych pacjentów. Równoczesne podawanie piperacyliny i tazobaktamu razem z wankomycyną może wiązać się ze wzrostem częstości występowania 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 piperacyliną z tazobaktamem.

### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

#### Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie szkieletowe

Piperacylina stosowana łącznie z wekuronium przedłuża czas utrzymywania się blokady nerwowo-mięśniowej wywoływanej przez wekuronium. Ze względu na podobny mechanizm działania należy oczekiwać, że blokada nerwowo-mięśniowa wywołwana przez którykolwiek niedepolaryzujący lek zwiotczający mięśnie szkieletowe może być przedłużana wskutek obecności piperacyliny w organizmie.

#### Doustne leki przeciwzakrzepowe

Podczas jednoczesnego stosowania heparyny, doustnych leków przeciwzakrzepowych i innych substancji mogących wpływać na układ krzepnięcia, w tym na czynność płytek krwi, powinno się częściej oznaczać odpowiednie parametry układu krzepnięcia i regularnie je monitorować.

#### Metotreksat

Piperacylina może zmniejszać wydalanie metotreksatu, w związku z czym u pacjentów otrzymujących metotreksat powinno się monitorować jego stężenie w surowicy, aby uniknąć jego działań toksycznych.

#### Probenecyd

Jak w przypadku pozostałych penicylin, jednoczesne stosowanie probenecydu z połączeniem piperacyliny z tazobaktamem wydłuża okres półtrwania i obniża klirens nerkowy zarówno piperacyliny, jak i tazobaktamu, choć nie ma wpływu na wartości maksymalnego stężenia tych substancji w osoczu.

#### Antybiotyki aminoglikozydowe

Piperacylina stosowana samodzielnie lub w skojarzeniu z tazobaktamem nie wpływa w sposób znamienny na farmakokinetykę tobramycyny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek ani u pacjentów z lekkim lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Podawanie tobramycyny nie wpływa w sposób znamienny na farmakokinetykę piperacyliny, tazobaktamu ani metabolitu M1.

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek wykazano unieczynnianie tobramycyny i gentamycyny przez piperacylinę.

Informacje na temat stosowania połączenia piperacyliny z tazobaktamem jednocześnie z antybiotykami aminoglikozydowymi, patrz punkty 6.2 i 6.6.

### **Wankomycyna**

Badania wykazały zwiększoną częstość występowania ostrego uszkodzenia nerek u pacjentów, którym jednocześnie podawano piperacyklinę i tazobaktam razem z wankomycyną w porównaniu do pacjentów otrzymujących samą wankomycynę (patrz punkt 4.4). W niektórych badaniach odnotowano, że interakcja ta była zależna od dawki wankomycyny.

Nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznych między piperacyliną z tazobaktamem a wankomycyną.

### **Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych**

Jak w przypadku innych penicylin, stosowanie nieenzymatycznych metod oznaczania glukozy w moczu może prowadzić do uzyskiwania fałszywie dodatnich wyników. W przypadku stosowania produktu leczniczego Piperacillin/Tazobactam konieczne jest zatem stosowanie metod enzymatycznych przy oznaczaniu glukozy w moczu.

Stosowanie szeregu chemicznych metod oznaczania białka w moczu może prowadzić do uzyskiwania fałszywie dodatnich wyników. Stosowanie omawianego produktu leczniczego nie wpływa na wyniki oznaczania białka w moczu metodą paskową.

Wyniki bezpośredniego testu Coombsa mogą być dodatnie.

Stosowanie testów *Platelia Aspergillus* EIA firmy Bio-Rad Laboratories może prowadzić do uzyskiwania fałszywie dodatnich wyników u pacjentów otrzymujących Piperacillin/Tazobactam. W przypadku stosowania testu *Platelia Aspergillus* EIA firmy Bio-Rad Laboratories opisywano przypadki reakcji krzyżowych z polisacharydami i polifuranozami nie pochodzącymi od grzybów *Aspergillus*.

W przypadku uzyskania dodatnich wyników przy zastosowaniu wymienionych wyżej testów u pacjentów otrzymujących Piperacillin/Tazobactam wyniki powinno się potwierdzić innymi metodami diagnostycznymi.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Brak danych lub istnieją jedynie ograniczone dane na temat stosowania produktu leczniczego Piperacillin/Tazobactam u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozwój, choć nie wykazały cech teratogenności, w przypadku stosowania dawek toksycznych dla samic (patrz punkt 5.3).

Piperacylina i tazobaktam przechodzą przez łożysko. Połączenie piperacyliny z tazobaktamem powinno być stosowane w ciąży tylko wówczas, gdy jest to w sposób wyraźny wskazane, tzn. wyłącznie, jeśli spodziewane korzyści przeważają nad możliwymi zagrożeniami dla ciężarnej kobiety i płodu.

### Karmienie piersią

Piperacylina przechodzi do mleka kobiecego w niewielkich ilościach; nie badano stężeń tazobaktamu w mleku kobiecym. U kobiet karmiących piersią omawiany produkt leczniczy powinno się stosować tylko wówczas, gdy spodziewane korzyści przeważają nad możliwymi zagrożeniami dla kobiety i dziecka.



Płodność

Badanie płodności u szczurów nie wykazało wpływu na płodność i kojarzenie po dootrzewnym podaniu tazobaktamu lub połączenia piperacyliny z tazobaktamem (patrz punkt 5.3).

**4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

**4.8 Działania niepożądane**

Najczęściej zgłaszane zgłaszanymi działaniami niepożądanymi zawarte biegunkę (występujące u 1 do 10 pacjentów na 100).

Wśród najpoważniejszych działań niepożądanych rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego i toksyczna martwica naskórka występują u 1 do 10 pacjentów na 10000. Częstotliwości dla pancytopenia, wstrząs anafilaktyczny i zespół Stevensa-Johnsona nie może być określona na podstawie dostępnych obecnie danych.

W poniższej tabeli działania niepożądane uszeregowano zgodnie z klasyfikacją układowo-narządową oraz określeniami preferowanymi w słowniku MedDRA. W obrębie każdej kategorii częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<b>Klasyfikacja układowo-narządowa</b>	<b>Bardzo Częste</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Częste</b> ( $\geq 1/100$ to $< 1/10$ )	<b>Niezbyt Częste</b> ( $\geq 1/1,000$ to $< 1/100$ )	<b>Rzadkie</b> ( $\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$ )	<b>Częstość nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>		zakażenie drożdżakami z rodzaju <i>Candida</i> *		rzekomobłoniaste zapalenie jelit	
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>		małopłytkowość, niedokrwistość*	leukopenia,	agranulocytoza,	pancytopenia*, neutropenia, niedokrwistość hemolityczna *  trombocytoza *, eozynofilia *
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>					reakcja anafilaktoidalna*, reakcja anafilaktyczna*, anafilaktoidalna wstrząs*, anafilaktyczna wstrząs*, nadwrażliwość*

<b>Klasyfikacja układowo-narządowa</b>	<b>Bardzo Często</b> (≥ 1/10)	<b>Częste</b> (≥ 1/100 to < 1/10)	<b>Niezbyt Często</b> (≥ 1/1,000 to < 1/100)	<b>Rzadkie</b> (≥ 1/10,000 to < 1/1,000)	<b>Częstość nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)</b>
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>			hipokaliemia		
<b>Zaburzenia psychiczne</b>		bezsenna			
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		ból głowy,			
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>			niedociśnienie, zakrzepowe zapalenie żył, zapalenie żył, uderzenia gorąca		
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>				krwawienie z nosa	eozynofilowe zapalenie płuc
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	biegunka,	ból brzucha, wymioty, nudności, zaparcia, niestrawność		zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>					Zapalenie wątroby*, żółtaczką
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		wysypka, świąd	Rumień wielopostaciowy* , pokrzywka, wysypka plamisto-grudkowa*,	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka*	zespół Stevensa-Johnsona* , złuszczone zapalenie skóry, reakcja na lek z eozynofilią i objawami układowymi (ang. DRESS) * , Ostra uogólniona osutka(ang. AGEP)*, pęcherzowe zapalenie skóry, plamica
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>			bóle stawowe, bóle mięśniowe		

Klasyfikacja układowo-narządowa	Bardzo Często (≥ 1/10)	Częste (≥ 1/100 to < 1/10)	Niezbyt Często (≥ 1/1,000 to < 1/100)	Rzadkie (≥ 1/10,000 to < 1/1,000)	Częstość nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					niewydolność nerek, kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		gorączka, reakcje w miejscu wstrzyknięcia	dreszcze		
Badania diagnostyczne		zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zmniejszenie stężenia białka całkowitego, zmniejszenie stężenia albumin we krwi, dodatni odczyn bezpośredni Coombsa, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, wydłużony czas częściowej tromboplastyny po aktywacji kreatyniny we krwi, mocznika we krwi	zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, wydłużony czas protrombinowy		wydłużony czas krwawienia, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy

\* ADR zidentyfikowane po marketing

Stosowanie piperacyliny u chorych na mukowiscydozę wiązało się ze zwiększoną częstością występowania gorączki i wysypki.

### 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 PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301; faks: + 48 22 49 21 309; e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### **Objawy**

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki przedawkowania. W większości tych doniesień opisywano nudności, wymioty czy biegunkę, które występowały również w przypadku stosowania zalecanych dawek. W przypadku podania dożylnego dawek większych niż zalecane może wystąpić wzmożona pobudliwość nerwowo-mięśniowa lub drgawki (zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek).

### **Leczenie**

W przypadku przedawkowania należy przerwać podawanie piperacyliny z tazobaktamem. Nie jest znana swoista odtrutka.

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

Nadmienie stężenia piperacyliny lub tazobaktamu można zmniejszyć za pomocą hemodializy (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 hamując syntezę przegrody poprzecznej i ściany komórkowej.

Tazobaktam, beta-laktam strukturalnie powiązany z penicylinami, to inhibitor wielu beta-laktamaz, które często powodują oporność na penicyliny i cefalosporyny, ale nie hamuje aktywności 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 w osoczu przewyższa minimalne stężenie hamujące ( $T > MIC$ ), jest głównym farmakodynamicznym wyznacznikiem skuteczności piperacyliny..

## Mechanizm oporności

Opisano dwa główne mechanizmy oporności na połączenie piperacyliny z tazobaktamem:

- Unieczynnianie piperacyliny przez beta-laktamazy, które nie są hamowane przez tazobaktam: beta-laktamazy z klas molekularnych B, C i D. Tazobaktam nie zapewnia ponadto ochrony przed beta-laktamazami o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL) należącymi do klas molekularnych A i D.
- Modyfikacja białek wiążących penicyliny (PBP), w wyniku czego dochodzi do zmniejszenia powinowactwa piperacyliny w stosunku 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.

## Wartości graniczne

**Opracowane przez EUCAST wartości graniczne klinicznego minimalnego stężenia hamującego dla połączenia piperacyliny z tazobaktamem (2009-12-02, v 1). Na potrzeby badania wrażliwości stężenie tazobaktamu jest stałe i wynosi 4 mg/L.**

Drobnoustrój chorobotwórczy	Wartości graniczne zależne od gatunku bakterii ( $S \leq / R >$ )
<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

Wrażliwości bakterii z rodzaju *Streptococcus* określa się na podstawie wrażliwości na penicylinę.

Wrażliwości bakterii z rodzaju *Staphylococcus* określa się na podstawie wrażliwości na oksacylinę.

## Wrażliwość

Rozpowszechnienie oporności nabytej wybranych szczepów może się różnić w poszczególnych lokalizacjach geograficznych i zmieniać się w czasie, w związku z czym pożądane jest korzystanie z lokalnych informacji na temat oporności, szczególnie przy leczeniu ciężkich zakażeń. Jeśli jest to konieczne, należy zasięgnąć porady eksperta, jeśli lokalna oporność poddaje w wątpliwość zasadność stosowania danego produktu leczniczego przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń.

<b>Klasyfikacja gatunków w zależności wrażliwości na połączenie piperacyliny 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> Paciorkowce 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, U KTÓRYCH MOŻE WYSTĘPOWAĆ PROBLEM OPORNOŚCI NABYTEJ</b>
<u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Enterococcus faecium</i> <sup>§,+</sup> <i>Streptococcus pneumoniae</i> Grupa <i>Streptococcus viridans</i>
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>§</sup> <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 sp.</i> <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>
<u>Inne drobnoustroje</u> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
§ Gatunki wykazujące naturalną umiarkowaną wrażliwość. + Gatunki, w których duży odsetek oporności (ponad 50%) stwierdzano w jednym lub większej liczbie obszarów/krajów/regionów w Unii Europejskiej. ‡ Wszystkie gronkowce odporne na metycylinę są jednocześnie odporne na połączenie piperacyliny z tazobaktamem.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

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

### Dystrybucja

Zarówno piperacylina, jak i tazobaktam wiążą się z białkami osocza w około 30%. Obecność innych związków nie wpływa ani na wiązanie piperacyliny, ani tazobaktamu z białkami osocza. 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 na 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 jest metabolizowany do jednego metabolitu, który nie wykazuje aktywności mikrobiologicznej.

### Wydalenie

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

Piperacylina jest szybko wydalana w postaci niezmienionej, przy czym 68% podanej dawki wykrywane jest w moczu. Tazobaktam i jego metabolit są wydalone głównie przez nerki, przy czym 80% podanej dawki występuję w moczu w postaci niezmienionej, a pozostałe 20% w postaci metabolitu. Piperacylina, tazobaktam i deetylopiperacylina są wydzielne również do żółci.

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

Tazobaktam nie wpływa w sposób znaczący na farmakokinetykę piperacyliny. Piperacylina wydaje się nieznacznie obniżyć klirens tazobaktamu.

### **Szczególne grupy pacjentów**

Okres półtrwania piperacyliny wydłuża się o około 25%, a tazobaktamu o około 18% u pacjentów z marskością wątroby w porównaniu ze zdrowymi osobami.

Okresy półtrwania zarówno piperacyliny, jak i tazobaktamu wydłużają się w miarę zmniejszania się klirensu kreatyniny. U pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 20 ml/min okres półtrwania piperacyliny jest dłuższy dwukrotnie, a tazobaktamu czterokrotnie niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Hemodializa umożliwia usunięcie od 30% do 50% podanej dawki piperacyliny z tazobaktamem, oraz dodatkowo 5% dawki tazobaktamu w postaci metabolitu. Dializa otrzewnowa umożliwia usunięcie około 6% dawki piperacyliny i około 21% dawki tazobaktamu oraz do 18% dawki tazobaktamu w postaci metabolitu.

#### *Dzieci i młodzież*

W analizie farmakokinetyki populacyjnej szacunkowy klirens u dzieci w wieku od 9 miesięcy do 12 lat był porównywalny do klirensu obserwowanego u dorosłych. Średnia wartość dla badanej populacji wyniosła 5,64 (0,34) mL/min/kg mc. Udzieci 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 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), którzy otrzymali dawkę pojedynczą wynoszącą 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 podaniu dootrzewnowym tazobaktam lub piperacyliny z tazobaktamem, stwierdzano zmniejszenie liczebności miotów oraz zwiększenie liczby płodów z opóźnionym procesem kostnienia i wadami żeber równocześnie z toksycznością dla matek. Nie stwierdzono zaburzenia płodności pokolenia F1 ani rozwoju zarodkowego pokolenia F2.

W przeprowadzonych na myszach i szczurach badaniach teratogenności, w których zwierzętom doświadczalnym podawano dożylnie tazobaktam lub piperacylinę z tazobaktamem, stwierdzono że dawki toksyczne dla matek powodowały niewielkie zmniejszenie masy ciała płodów u szczurów, ale nie wykazywały działania teratogenne.

Po dootrzewnowym podaniu szczurom tazobaktamu lub piperacyliny z tazobaktamem stwierdzano około- i poporodowe zaburzenia rozwoju (zmniejszoną masę ciała noworodków, zwiększony odsetek martwych urodzeń, zwiększoną śmiertelność noworodków) połączone działaniem toksycznym dla matki.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Brak.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**



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

Jeżeli Piperacillin/Tazobactam podaje się równocześnie z innym antybiotykiem (np aminoglikozydami), to produkty te muszą być podawane oddzielnie. Mieszanie antybiotyków beta-laktamowych i aminoglikozydu *in vitro* może spowodować istotną dezaktywację aminoglikozydu.

Mleczanowy roztwór Ringera (roztwór Hartmanna) wykazuje niezgodność farmaceutyczną z produktem złożonym zawierającym piperacylinę z tazobaktamem.

Produktu Piperacillin/Tazobactam nie należy mieszać z innymi substancjami w strzykawce lub butelce infuzyjnej, ponieważ zgodność nie została ustalona.

Ze względu na niestabilność chemiczną produktu leczniczego Piperacillin/Tazobactam nie powinno się stosować z roztworami zawierającymi wyłącznie wodorowęglan sodu. Nie dodawać produktu Piperacillin/Tazobactam do preparatów krwi ani hydrolizatów albumin.

### 6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka: 2 lata

#### **Roztwór po rekonstytucji w fiolce**

Wykazano trwałość chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 2-8°C po rekonstytucji w jednym ze zgodnych rozpuszczalników (patrz punkt 6.6).

#### **Roztwór do infuzji rozcieńczony do 50 mL**

Jeśli rozcieńczony sporządzony roztwór został przygotowany z użyciem jednego ze zgodnych rozcieńczalników, do odpowiednich objętości (patrz punkt 6.6), zachowuje on trwałość chemiczną i fizyczną do 24 godzin, jeśli jest przechowywany w lodówce w temperaturze 2-8°C. Podane wyżej okresy przechowywania roztworu po rekonstytucji i roztworu po rozcieńczeniu nie sumują się (co znaczy, że roztworu nie można przechowywać przez 24 + 24 godziny).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu powinien zostać wykorzystany natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie wykorzystany natychmiast po otwarciu, wówczas na użytkownika ciąży odpowiedzialność za przestrzeganie stosownego okresu i stosownych warunków przechowywania przed podaniem produktu, przy czym okres ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny przy temperaturze przechowywania wynoszącej 2-8°C, chyba że rekonstytucja i rozcieńczenie wykonywane były w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Fiolki zamknięte: Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

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

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki o pojemności **30 mL wykonane ze szkła** (typu I lub III wg Ph. Eur.) zamknięte korkiem gumowym (typu I wg Ph. Eur.) i wieczkiem aluminiowym typu *flip-off*.

Opakowania po 1, 5, 10 lub 20 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Rekonstytucję i rozcieńczenie należy wykonać w warunkach aseptycznych. Przed podaniem roztwór należy poddać ocenie wzrokowej, czy nie ma w nim cząstek stałych i zmiany zabarwienia. Roztwór powinno się podawać tylko wówczas, gdy jest przezroczysty i nie zawiera cząstek stałych.

### Podanie dożylnie

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

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

\* Zgodne rozpuszczalniki do odtworzenia:

- 0,9% (9 mg/mL) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań
- jałowa woda do wstrzykiwań<sup>(1)</sup>
- 5% roztwór glukozy

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

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

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

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

### Podawanie w skojarzeniu z aminoglikozydami

Mieszanie antybiotyków beta-laktamowych z aminoglikozydowymi w warunkach *in vitro* może spowodować unieczynnienie aminoglikozydów, dlatego zaleca się, aby produkt Piperacillin/Tazobactam i aminoglikozyd podawać oddzielnie. Jeżeli jednoczesne podawanie aminoglikozydu i produktu Piperacillin/Tazobactam jest konieczne, należy je rozpuszczać i rozcieńczać oddzielnie.

Objętość wyparcia

Piperacillin/Tazobactam 2 g + 0,25 g wypiera 1,56 mL.

Piperacillin/Tazobactam 4 g + 0,5 g wypiera 3,12 mL.

Niezgodności farmaceutyczne, patrz punkt 6.2.

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

Produkt leczniczy przeznaczony do jednorazowego stosowania. Wszelkie niewykorzystane pozostałości roztworu należy usunąć

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

Noridem Enterprises Ltd.  
Evagorou & Makariou  
Mitsi Building 3  
Office 115, 1065  
Nikozja  
Cypr

**8. NUMERPOZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

2,25g: 20925

4,5g: 20926

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01/02/2013

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19/06/2018

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

10/02/2022