

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

---

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Piperacillin/Tazobactam Sandoz 2 g/0,25 g,  
2 g + 250 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 2 g piperacyliny (*Piperacillinum*) w postaci soli sodowej i 0,25 g tazobaktamu (*Tazobactamum*) w postaci soli sodowej.

Każda fiolka produktu Piperacillin/Tazobactam Sandoz zawiera 4,72 mmol/l (109 mg) sodu.

Roztwór otrzymany po rozpuszczeniu w 10 ml rozcieńczalnika zawiera 200 mg/ml piperacyliny i 25 mg/ml tazobaktamu.

### 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 2 g/0,25 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 2 g/0,25 g można stosować w leczeniu pacjentów z neutropenią oraz gorączką, którą prawdopodobnie spowodowało zakażenie bakteryjne.

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

- Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej.

Produkt Piperacillin/Tazobactam Sandoz 2 g/0,25 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 2 g/0,25 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:

<b>Częstość podawania</b>	<b>Piperacillin/Tazobactam Sandoz 4 g + 0,5 g</b>
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)

##### Zaburzenia 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):

<b>Klirens kreatyniny (ml/min)</b>	<b>Piperacillin/Tazobactam Sandoz (zalecana dawka)</b>
>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.

##### Zaburzenia czynności wątroby

Modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt 5.2).

##### *Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek i klirensem 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:

<b>Dawka wg masy ciała i częstota podawania</b>	<b>Wskazanie lub stan pacjenta</b>
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.

#### Zaburzenia 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):

<b>Klirens kreatyniny (ml/min)</b>	<b>Piperacillin/Tazobactam Sandoz (zalecana dawka)</b>
>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 2 g/0,25 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.

#### Droga podania

Produkt Piperacillin/Tazobactam Sandoz 2 g/0,25 g podaje się w infuzji dożylniej trwającej 30 minut.

Sposób przygotowania roztworu, 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 2 g/0,25 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 rzekomooanafilaktyczne, 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.

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 2 g/0,25 g.

Leczenie produktem Piperacillin/Tazobactam Sandoz 2 g/0,25 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, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Każda fiolka produktu Piperacillin/Tazobactam Sandoz 2 g/0,25 g zawiera 4,72 mmol (109 mg) sodu. Ilość tę należy uwzględnić u pacjentów stosujących dietę niskosodową.

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.

#### **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 punkt 6.2.

### **Wankomycyna**

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 2 g/0,25 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 2 g/0,25 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 2 g/0,25 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 2 g/0,25 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 występującymi działaniami niepożądanymi (u 1 do 10 na 100 pacjentów) są biegunka, wymioty, nudności i wysypka.

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	Często (≥1/100 do <1/10)	Niebyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<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, krwawienia z nosa, wydłużenie czasu krwawienia, eozynofilia,	agranulocytoza, pancytopenia, wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny, wydłużenie czasu protrombinowego, dodatni bezpośredni odczyn Coombsa, trombocytoza
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>		reakcja nadwrażliwości	anafilaksja lub reakcja rzekomoanafilaktyczna (w tym wstrząs)	
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>				hipokaliemia, zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, zmniejszenie stężenia albuminy we krwi, zmniejszenie stężenia białka całkowitego we krwi
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		bóle głowy, bezsenność		
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		niedociśnienie tętnicze, zakrzepowe zapalenie żył, zapalenie żył	nagłe zaczerwienienie skóry	
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	biegunka, wymioty, nudności	żółtaczką, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaparcie, niestrawność	rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, ból brzucha,	
<b>Zaburzenia</b>		zwiększenie	zapalenie wątroby,	

<b>wątroby i dróg żółciowych</b>		aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT	zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie we krwi aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie we krwi aktywności gamma-glutamylotransferazy	
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	wysypka (w tym wysypka grudkowo-plamkowa)	świąd, pokrzywka	rumień wielopostaciowy, pęcherzowe zapalenie skóry, wyprysk	toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>			bóle stawów, bóle mięśni	
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek	zwiększenie stężenia mocznika we krwi
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		gorączka, odczyn w miejscu wstrzyknięcia	dreszcze	

Leczenie piperacyliną wiąże się ze zwiększoną częstością 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  
faks: + 48 22 49 21 309  
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

#### **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, 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 MIC piperacyliny z tazobaktamem wg Europejskiego Komitetu Badania Wrażliwości Drobnoustrojów EUCAST (wersja 2.0, 2012-01-01).**

Patogen	Stężenia graniczne (mg/l)	
	W ≤	O >
<i>Enterobacteriaceae</i>	8 <sup>1</sup>	16 <sup>1</sup>
<i>Pseudomonas spp.</i> <sup>2</sup>	16 <sup>3</sup>	16 <sup>3</sup>
Gram-dodatnie bakterie beztlenowe (z wyjątkiem <i>Clostridium difficile</i> )	8 <sup>1</sup>	16 <sup>1</sup>
Gram-ujemne bakterie beztlenowe	8 <sup>1</sup>	16 <sup>1</sup>
Stężenia graniczne niezwiązane z gatunkiem bakterii <sup>4</sup>	4	16

- 1 Dla celów zbadania wrażliwości stężenie tazobaktamu ustalono na 4 mg/l.
- 2 Stężenia graniczne oznaczono na podstawie leczenia z zastosowaniem dużej dawki 4 g x 4 (z tazobaktamem lub bez tazobaktamu).
- 3 Dla celów zbadania wrażliwości stężenie inhibitora beta-laktamazy ustalono na 4 mg/l.



4 Stężenia graniczne dotyczą dawkowania piperacyliny z tazobaktamem 4 g x 3.

### 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.

<b>Zestawienie gatunków bakterii według wrażliwości na piperacylinę z tazobaktamem</b>
<b>GATUNKI ZWYKLE WRAŻLIWE</b>
<u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> wrażliwe na metycylinę <sup>f</sup> <i>Staphylococcus spp.</i> (koagulazo-ujemne, wrażliwe na metycylinę) <i>Streptococcus pyogenes</i> Paciorkowce z grupy B <u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Beztlenowe bakterie Gram-dodatnie:</u> <i>Clostridium spp.</i> <i>Eubacterium spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <u>Beztlenowe bakterie Gram-ujemne</u> Grupa <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Porphyromonas spp.</i> <i>Prevotella spp.</i>
<b>GATUNKI, U KTÓRYCH MOŻE WYSTĘPOWAĆ PROBLEM OPORNOŚCI NABYTEJ</b>
<u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Enterococcus faecium</i> <sup>s,+</sup> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus</i> z grupy <i>viridans</i> <u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>s</sup> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia spp.</i>

## GATUNKI O OPORNOŚCI WRODZONEJ

### Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

*Corynebacterium jeikeium*

### Tlenowe bakterie Gram-ujemne

*Legionella spp.*

*Stenotrophomonas maltophilia* <sup>+\$</sup>

### Inne drobnoustroje

*Chlamydia pneumoniae*

*Mycoplasma pneumoniae*

<sup>\$</sup> Gatunki wykazujące naturalną umiarkowaną wrażliwość.

<sup>+</sup> Gatunki, w których duży odsetek oporności (ponad 50%) obserwowano w jednym lub więcej obszarach (krajach, regionach) UE.

<sup>£</sup> 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

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 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 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 klirensiem 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 butelce 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**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

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

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

Fiolka ze szkła typu III pojemności 30 ml, z korkiem z gumy halogenobutylovej, z uszczelnieniem aluminiowym 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 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 fiolki	Objętość rozpuszczalnika*
2 g piperacyliny + 0,25 g tazobaktamu	10 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 fiolki strzykawką. Po rozpuszczeniu proszku w zalecany sposób zawartość 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.

Niezgodności, patrz punkt 6.2.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny 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  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl, Austria

## 8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 15568

**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:

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