

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Piperacillin/Tazobactam Kabi 2 g + 0,25 g, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Piperacillin/Tazobactam Kabi 2 g + 0,25 g

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

Jedna fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 4,9 mmol (112 mg) sodu.

Piperacillin/Tazobactam Kabi 4 g + 0,5 g

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

Jedna fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 9,7 mmol (224 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Biały lub prawie biały proszek

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Piperacillin/Tazobactam Kabi jest wskazany w leczeniu wymienionych niżej zakażeń u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku powyżej 2 lat (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Dorośli pacjenci i młodzież

- Ciężkie zapalenie płuc, w tym szpitalne zapalenie płuc oraz zapalenie płuc związane ze stosowaniem respiratora.
- Powikłane zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek).
- Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej.
- Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zakażenia stopy cukrzycowej).

Leczenie pacjentów z bakteriami, która przebiega w powiązaniu z zakażeniami wymienionymi powyżej lub podejrzewa się, że przebiega w powiązaniu z tymi zakażeniami.

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

Uwaga: Nie zaleca się stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu bakteriami 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.

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

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka i częstość podawania produktu leczniczego Piperacillin/Tazobactam Kabi zależy od ciężkości i lokalizacji zakażenia oraz od przewidywanych patogenów.

Dorośli pacjenci i młodzież

Zakażenia

Zwykle stosowana dawka to 4 g piperacyliny i 0,5 g tazobaktamu, podawane co 8 godzin.

W leczeniu szpitalnego zapalenia płuc oraz zakażeń bakteryjnych u pacjentów z neutropenią zalecana dawka wynosi 4 g piperacyliny i 0,5 g tazobaktamu, podawane co 6 godzin. Ten sposób dawkowania można również zastosować u pacjentów z innymi szczególnie ciężkimi wskazanymi zakażeniami.

Poniższa tabela przedstawia częstość podawania i dawki zalecane u dorosłych pacjentów i młodzieży, w zależności od wskazania lub stanu pacjenta.

Częstość podawania produktu leczniczego	Piperacillin/Tazobactam Kabi 4 g + 0,5 g
Co 6 godzin	Ciężkie zapalenie płuc
	Pacjenci z neutropenią, u których wystąpiła gorączka, prawdopodobnie spowodowana zakażeniem bakteryjnym
Co 8 godzin	Powikłane zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek)
	Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej
	Zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zakażenia stopy cukrzycowej)

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dawkę dożylną należy dostosować do stopnia aktualnego zaburzenia czynności nerek (każdego pacjenta należy ściśle obserwować, czy nie występują objawy toksyczności substancji, należy odpowiednio dostosować dawkę produktu leczniczego i odstępy pomiędzy dawkami).

Klirens kreatyniny (ml/min)	Piperacillin/Tazobactam Kabi (zalecana dawka)
>40	Nie ma konieczności modyfikacji dawki
20-40	Maksymalna zalecana dawka: 4 g + 0,5 g co 8 godzin
<20	Maksymalna zalecana dawka: 4 g + 0,5 g co 12 godzin

U pacjentów leczonych hemodializami należy podać jedną dodatkową dawkę piperacyliny z tazobaktamem 2 g + 0,25 g po każdej dializie, ponieważ w wyniku hemodializy 30-50% dawki piperacyliny zostaje usunięte z organizmu w ciągu 4 godzin.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności modyfikacji dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w podeszłym wieku, u których czynność nerek jest prawidłowa lub klirens kreatyniny wynosi ponad 40 ml/min.

Dzieci (w wieku od 2 do 12 lat)

Zakażenia

Poniższa tabela przedstawia częstość podawania i dawki wg masy ciała u dzieci w wieku od 2 do 12 lat, w zależności od wskazania lub stanu pacjenta:

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

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

Zaburzenia czynności nerek

Dawkę dożylną należy dostosować do stopnia aktualnego zaburzenia czynności nerek (każdego pacjenta należy ściśle obserwować, czy nie występują objawy toksyczności substancji, należy odpowiednio dostosować dawkę produktu leczniczego i odstępy pomiędzy dawkami).

Klirens kreatyniny (ml/min)	Piperacillin/Tazobactam Kabi (zalecana dawka)
>50	Nie ma konieczności modyfikacji dawki
≤50	70 mg piperacyliny i 8,75 mg tazobaktamu na kg masy ciała, co 8 godzin

Dzieciom leczonym hemodializami należy podawać jedną dodatkową dawkę 40 mg piperacyliny i 5 mg tazobaktamu na kg masy ciała po każdej dializie.

Dzieci w wieku poniżej 2 lat

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

Brak danych z kontrolowanych badań klinicznych.

Długość leczenia

W większości wskazań długość leczenia wynosi zwykle 5 do 14 dni. Jednakże, długość leczenia należy określać w zależności od ciężkości zakażenia, patogenu (patogenów) oraz stanu klinicznego pacjenta i postępu bakteriologicznego choroby.

Sposób podawania

Piperacillin/Tazobactam Kabi podaje się w infuzji dożylniej (trwającej 30 minut).

Instrukcja dotycząca rozpuszczania i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne, inne penicyliny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stwierdzona w wywiadzie ostra, ciężka reakcja nadwrażliwości na jakikolwiek antybiotyk beta-laktamowy (np. cefalosporyna, monobaktam lub karbapenem).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wybierając piperacylinę z tazobaktamem do leczenia danego pacjenta należy wziąć pod uwagę zasadność zastosowania półsyntetycznej penicyliny o szerokim spektrum działania, w oparciu o takie czynniki, jak ciężkość zakażenia oraz rozpowszechnienie oporności na inne odpowiednie leki przeciwbakteryjne.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Piperacillin/Tazobactam Kabi należy zebrać dokładny wywiad, dotyczący występowania u pacjenta w przeszłości reakcji nadwrażliwości na penicyliny, inne antybiotyki beta-laktamowe (np. cefalosporyny, monobaktamy lub karbapenemy) i inne alergeny. U pacjentów leczonych penicylinami, w tym piperacyliną z tazobaktamem, opisywano ciężkie reakcje nadwrażliwości (anafilaktyczne lub anafilaktoidalne, w tym wstrząs), niekiedy zakończone zgonem. Reakcje te występują częściej u pacjentów ze stwierdzoną w wywiadzie nadwrażliwością na wiele alergenów. W razie wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości, należy odstawić antybiotyk, może być konieczne podanie adrenaliny lub podjęcie innego postępowania ratunkowego.

Piperacillin/Tazobactam Kabi może powodować ciężkie reakcje skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, osutka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi oraz ostra uogólniona osutka krostkowa (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjenta wystąpi wysypka, należy ją uważnie obserwować, a jeśli nastąpi jej zaostrzenie należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Piperacillin/Tazobactam Kabi.

Jeśli u pacjenta występuje ciężka, długo utrzymująca się biegunka, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia wywołanego przez antybiotyk i zagrażającego życiu rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy. Objawy rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy mogą wystąpić podczas lub po zakończeniu leczenia antybiotykiem. Należy wówczas natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Piperacillin/Tazobactam Kabi.

Leczenie produktem leczniczym Piperacillin/Tazobactam Kabi może powodować pojawienie się szczepów opornych, mogących wywołać nadkażenia.

U niektórych pacjentów otrzymujących antybiotyki beta-laktamowe występowały krwawienia. Niekiedy występowały jednocześnie zmiany parametrów krzepnięcia krwi (czas krzepnięcia, agregacja płytek, czas protrombinowy). Częściej obserwowano to u pacjentów z niewydolnością nerek. W razie wystąpienia krwawienia, należy odstawić antybiotyk i rozpocząć odpowiednie postępowanie.

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.

Podczas leczenia, zwłaszcza długotrwałego, może wystąpić leukopenia i neutropenia. Z tego względu należy okresowo kontrolować czynność układu krwiotwórczego.

Podobnie jak podczas stosowania innych penicylin, podczas podawania dużych dawek produktu leczniczego mogą wystąpić powikłania neurologiczne w postaci drgawek, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.8).

U pacjentów ze zmniejszoną rezerwą potasu w organizmie oraz u pacjentów leczonych równocześnie innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi stężenie potasu może wystąpić hipokaliemia, u tych pacjentów 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, wieloośrodkowego, randomizowanego kontrolowanego badania, w której badano współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. glomerular filtration rate, GFR) u ciężko chorych pacjentów po podaniu najczęściej stosowanych antybiotyków, stosowanie piperacyliny z tazobaktamem wiązało się z mniejszym wskaźnikiem odwracalnej poprawy dla GFR, w porównaniu z innymi antybiotykami. Z drugorzędowej analizy wynika, że piperacylina z tazobaktamem była przyczyną opóźnionej 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).

Piperacillin/Tazobactam Kabi 2 g + 0,25 g

Produkt leczniczy zawiera 112 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 5,6% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Piperacillin/Tazobactam Kabi 4 g + 0,5 g

Produkt leczniczy zawiera 224 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 11,2% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie

Piperacylina podana jednocześnie z wekuronium przedłuża czas trwania blokady nerwowo-mięśniowej, wywołanej przez wekuronium. Można oczekiwać, że ze względu na podobny mechanizm działania, blokada nerwowo-mięśniowa powodowana przez jakikolwiek niedepolaryzujący lek zwiotczający mięśnie, może być przedłużona w obecności piperacyliny.

Leki przeciwzakrzepowe

Podczas jednoczesnego podawania heparyny, doustnych leków przeciwzakrzepowych i innych substancji mogących wpływać na proces krzepnięcia krwi, w tym na czynność płytek, należy częściej niż zazwyczaj określać parametry krzepliwości krwi i regularnie je kontrolować.

Metotreksat

Piperacylina może zmniejszać wydalanie metotreksatu. Z tego względu należy kontrolować stężenie metotreksatu w surowicy krwi w celu uniknięcia wystąpienia jego toksyczności.

Probenecyd

Podobnie jak w przypadku innych penicylin, jednoczesne podawanie probenecydu i piperacyliny z tazobaktamem przedłuża okres półtrwania i zmniejsza klirens nerkowy zarówno piperacyliny, jak i tazobaktamu; jednakże maksymalne stężenia obu substancji w osoczu nie ulegają zmianie.

Aminoglikozydy

Piperacylina, podawana w monoterapii lub w skojarzeniu z tazobaktamem, nie spowodowała znaczącej zmiany farmakokinetyki tobramycyny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek ani

u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Podawanie tobramycyny nie spowodowało znaczącej zmiany farmakokinetyki piperacyliny, tazobaktamu ani metabolitu M1. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek obserwowano unieczynnianie tobramycyny i gentamycyny przez piperacylinę. Informacje dotyczące podawania piperacyliny i tazobaktamu z aminoglikozydami, patrz punkt 6.2 i 6.6.

Wankomycyna

Badania wykazały zwiększoną częstość występowania ostrego uszkodzenia nerek u pacjentów, którym jednocześnie podawano piperacylinę z tazobaktamem i wankomycynę w porównaniu do wankomycyny podawanej w monoterapii (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

Tak jak w przypadku innych penicylin, stosowanie nieenzymatycznych metod oznaczenia glukozy w moczu może powodować fałszywie dodatnie wyniki, dlatego podczas stosowania produktu leczniczego Piperacillin/Tazobactam Kabi zaleca się oznaczanie stężenia glukozy w moczu metodami enzymatycznymi.

Wyniki wielu chemicznych metod oznaczania stężenia białka w moczu mogą być fałszywie dodatnie. Oznaczanie białka w moczu za pomocą testu paskowego nie jest zaburzone.

Bezpośredni test Coombsa może być dodatni.

Wyniki testów Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA mogą być fałszywie dodatnie u pacjentów otrzymujących Piperacillin/Tazobactam Kabi. Odnotowano reakcje krzyżowe polisacharydów i polifuranoz nie pochodzących z grzybów *Aspergillus* z testem Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA.

Z tego względu dodatnie wyniki powyższych testów u pacjentów przyjmujących Piperacillin/Tazobactam Kabi należy potwierdzać innymi metodami diagnostycznymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Piperacillin/Tazobactam Kabi u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, ale nie wykazały działania teratogennego podczas stosowania dawek toksycznych dla matki (patrz punkt 5.3).

Piperacylina i tazobaktam przenikają przez łożysko. Piperacylinę z tazobaktamem można stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy jest to jednoznacznie wskazane, tj. jeśli spodziewane korzyści przeważają możliwe ryzyko dla kobiety w ciąży i dla płodu.

Karmienie piersią

Piperacylina przenika w małych ilościach do mleka ludzkiego, stężenie tazobaktamu w mleku ludzkim nie było badane. U kobiet karmiących piersią produkt leczniczy można stosować tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przeważają możliwe ryzyko dla kobiety i dziecka.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym (występującym u 1 na 10 pacjentów) jest biegunka.

Do najcięższych działań niepożądanych zalicza się rzekomobłoniaste zapalenie jelit i toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, występujące u 1 do 10 na 10 000 pacjentów. Częstość występowania pancytopenii, wstrząsu anafilaktycznego i zespołu Stevensa-Johnsona nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane uporządkowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej grupy częstości, działania niepożądane zostały przedstawione według zmniejszającej się ciężkości.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zakażenia drożdżakami*		rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		małopłytkowość, niedokrwistość*	leukopenia	agranulocytoza	pancytopenia*, neutropenia, niedokrwistość hemolityczna*, trombocytoza*, eozynofilia*,
Zaburzenia układu immunologicznego					wstrząs anafilaktoidalny*, wstrząs anafilaktyczny*, reakcje anafilaktoidalne*, reakcje anafilaktyczne*, nadwrażliwość*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			hipokaliemia		
Zaburzenia psychiczne		bezsenność			majaczenie*
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy	napady drgawek*		
Zaburzenia naczyniowe			niedociśnienie, zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył, uderzenia gorąca		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia				krwawienia z nosa	eozynofilowe zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka	ból brzucha, wymioty, zaparcie, nudności, 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*, złuszczące zapalenie skóry, osutka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. DRESS)*, ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP)*, pęcherzowe zapalenie skóry, plamica
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			ból stawów, ból mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					niewydolność nerek, kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		gorączka, reakcje w miejscu wstrzyknięcia	dreszcze		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Badania diagnostyczne		zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zmniejszenie stężenia białka całkowitego we krwi, zmniejszenie stężenia albumin we krwi, dodatni odczyn bezpośredni Combsa, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi, wydłużony czas częściowej tromboplastyny po aktywacji	zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, przedłużony czas protrombinowy,		wydłużony czas krwawienia, zwiększenie stężenia gamma-glutamylotransferazy

*Działania niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Podawanie piperacyliny związane jest ze zwiększoną częstością występowania 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 do obrotu zgłaszano przypadki przedawkowania piperacyliny z tazobaktamem. Większość stwierdzonych zdarzeń, w tym nudności, wymioty i biegunka, notowano również podczas stosowania zalecanych dawek. Po podaniu dożylnym dawek większych niż zalecane (zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek), może wystąpić zwiększona pobudliwość nerwowo-mięśniowa lub drgawki.

Leczenie

W razie przedawkowania należy przerwać podawanie piperacyliny z tazobaktamem. Nie jest znane specyficzne antidotum.

Należy zastosować leczenie podtrzymujące czynności życiowe i leczenie objawowe odpowiednie do stanu pacjenta.

Nadmierne stężenie piperacyliny lub tazobaktamu w surowicy można zmniejszyć stosując hemodializę (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, połączenia penicylin z inhibitorami beta-laktamazy, kod ATC: J01C R05.

Mechanizm działania

Piperacylina, półsyntetyczna penicylina o szerokim spektrum działania, działa bakteriobójczo poprzez hamowanie syntezy ściany komórkowej.

Tazobaktam, beta-laktam o budowie podobnej do penicylin, jest inhibitorem wielu beta-laktamaz, które zwykle powodują oporność drobnoustrojów na penicyliny i cefalosporyny, ale nie hamuje enzymów AmpC ani metalo-beta-laktamaz. Tazobaktam rozszerza spektrum działania piperacyliny o wiele wytwarzających beta-laktamazy bakterii, które nabyły oporność na samą piperacylinę.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Czas, w którym stężenie w osoczu przekracza minimalne stężenie hamujące ($T > MIC$), jest głównym farmakodynamicznym wyznacznikiem skuteczności piperacyliny.

Mechanizm oporności

Dwa główne mechanizmy powstawania oporności na piperacylinę z tazobaktamem to:

- unieczynnienie piperacyliny przez te beta-laktamazy, które nie ulegają zahamowaniu przez tazobaktam: beta-laktamazy z klasy molekularnej B, C i D; ponadto tazobaktam nie zapewnia ochrony przed beta-laktamazami o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL) w grupie enzymów z klasy molekularnej A i D;
- modyfikacja białek wiążących penicylinę (PBP), co powoduje zmniejszenie powinowactwa piperacyliny do docelowych elementów cząsteczkowych bakterii.

Dodatkowo, do powstania oporności na piperacylinę z tazobaktamem mogą przyczynić się zmiany przepuszczalności błony komórkowej bakterii oraz zwiększenie ekspresji wielolekowej pompy usuwającej lek z komórki, zwłaszcza w bakteriach Gram-ujemnych.

Wartości graniczne

Wartości graniczne minimalnego stężenia hamującego wg EUCAST piperacyliny z tazobaktamem (Tabele klinicznych wartości granicznych EUCAST wersja 10.0, obowiązująca od 2020-01-01).

Dla potrzeb badania wrażliwości, stężenie tazobaktamu jest stałe i wynosi 4 mg/l.

Patogen	Wartości graniczne zależne od gatunku bakterii (S≤/R>), mg/l piperacyliny
<i>Enterobacteriales</i> (dawniej <i>Enterobacteriaceae</i>)	8/16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<0,001/16 ¹
<i>Staphylococcus</i> spp.	-2
<i>Enterococcus</i> spp.	-3
<i>Streptococcus</i> Grupy A, B, C i G	-4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-5
<i>Streptococcus</i> spp. grupa <i>viridans</i>	-6
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25/0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	-7
Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie (prócz <i>Clostridioides difficile</i>)	8/16
Bakterie beztlenowe Gram-ujemne	8/16
PK/PD - wartości graniczne niezwiązane z określonym gatunkiem drobnoustrojów	4/16

¹Dla kilku antybiotyków, EUCAST wprowadził wartości graniczne, wg których szczepy dzikie (izolaty bez widocznych fenotypowo nabytych mechanizmów oporności na dany lek) oznaczone są jako "Wrażliwy, zwiększona ekspozycja (I)" zamiast „Wrażliwy, standardowe dawkowanie (S)". Wartości graniczne wrażliwości dla tych połączeń drobnoustrojów – lek są oznaczane jako odgórnie przyjęte wartości graniczne „wykraczające poza skalę”: S ≤ 0,001 mg/l.

²Większość gronkowców wytwarza penicylinazę, a niektóre są odporne na metycylinę. Oba mechanizmy skutkują ich opornością na penicylinę benzylową, fenoksymetylopenicylinę, ampicylinę, amoksycylinę, piperacylinę i tikarcylinę. Izolaty wykazujące wrażliwość na penicylinę benzylową i cefoksytynę mogą być raportowane jako wrażliwe na wszystkie penicyliny. Izolaty odporne na penicylinę benzylową, ale wrażliwe na cefoksytynę są wrażliwe na połączenia penicylin z inhibitorami β-laktamaz oraz penicyliny izoksazolilowe (oksacylinę, kloksacylinę, dikloksacylinę i flukloksacylinę) oraz nafcycylinę. W przypadku leków podawanych doustnie należy zapewnić wystarczającą ekspozycję w miejscu zakażenia. Izolaty odporne na cefoksytynę są odporne na wszystkie penicyliny. Izolaty *S. saprophyticus* wrażliwe na ampicylinę nie posiadają genu *mecA* i są wrażliwe na ampicylinę, amoksycylinę i piperacylinę (same oraz w połączeniu z inhibitorem β-laktamazy).

³Wrażliwość na ampicylinę, amoksycylinę i piperacylinę (bez i z inhibitorami β-laktamaz) może być wnioskowana na podstawie wyników oznaczenia wrażliwości na ampicylinę. Oporność na ampicylinę występuje rzadko u *E. faecalis* (należy potwierdzić oznaczeniem wartości MIC), ale często u *E. faecium*.

⁴Wrażliwość paciorkowców grup A, B, C i G na penicyliny można przewidywać na podstawie oznaczenia wrażliwości na penicylinę benzylową, z wyjątkiem wrażliwości paciorkowców grupy B na fenoksymetylopenicylinę i penicyliny izoksazolilowe. Paciorkowce grup A, B, C i G nie wytwarzają β-laktamaz. Dodatek inhibitora β-laktamaz nie wpływa na efekt kliniczny.

⁵Badanie przesiewowe z zastosowaniem krążka z oksacyliną 1 µg lub oznaczenie wartości MIC penicyliny benzylowej powinny być stosowane do wykluczania obecności mechanizmów oporności na antybiotyki β-laktamowe. Jeżeli wynik badania przesiewowego jest ujemny (strefa zahamowania wzrostu wokół krążka z oksacyliną ≥ 20 mm lub MIC penicyliny benzylowej ≤ 0,06 mg/l), wszystkie antybiotyki β-laktamowe, dla których ustalono kliniczne wartości graniczne (w tym antybiotyki, dla których interpretację wyniku podano w komentarzach), mogą być raportowane jako wrażliwe bez dalszych badań; prócz cefakloru, który jeśli jest podawany na wyniku, powinien być raportowany jako „wrażliwy, zwiększona ekspozycja (I)”. *Streptococcus pneumoniae* nie wytwarza β-laktamaz. Dodanie inhibitora β-laktamaz nie wpływa na efekt kliniczny. Wrażliwość wnioskowana na podstawie oznaczania wartości dla ampicyliny (MIC lub

strefy zahamowania wzrostu wokół krążka).

⁶Dla izolatów wrażliwych na penicylinę benzylową, wrażliwość może być przewidywana na podstawie wyniku oznaczania wrażliwości na penicylinę benzylową lub ampicylinę. Dla izolatów opornych na penicylinę benzylową, wrażliwość przewidywana jest na podstawie wyniku oznaczenia wrażliwości na ampicylinę.

⁷Wrażliwość przewidywana na podstawie oznaczania wrażliwości na amoksycylinę z kwasem klawulanowym.

Wrażliwość

Występowanie nabytej oporności poszczególnych gatunków może różnić się pod względem położenia geograficznego oraz zmieniać się w czasie. Szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń należy korzystać z lokalnej informacji o oporności. Jeżeli jest to konieczne, należy zasięgnąć porady specjalisty w sytuacji, gdy lokalna oporność powoduje, że zasadność użycia danego środka w przynajmniej niektórych rodzajach zakażeń jest wątpliwa.

Pogrupowanie gatunków bakterii wg wrażliwości na piperacylinę z tazobaktamem
GATUNKI ZWYKLE WRAŻLIWE
<u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (tylko izolaty wrażliwe na ampicylinę lub penicylinę) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (tylko izolaty wrażliwe na metycylinę) Rodzaj <i>Staphylococcus</i> , koagulazo-ujemny (tylko izolaty wrażliwe na metycylinę) <i>Streptococcus agalactiae</i> (paciorkowce grupy B) [†] <i>Streptococcus pyogenes</i> (paciorkowce grupy A) [†]
<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> Bezettlenowe ziarenkowce Gram-dodatnie ^{††}
<u>Bakterie beztlenowe Gram-ujemne</u> Grupa <i>Bacteroides fragilis</i> Rodzaj <i>Fusobacterium</i> Rodzaj <i>Porphyromonas</i> Rodzaj <i>Prevotella</i>
GATUNKI, U KTÓRYCH MOŻE WYSTĄPIĆ PROBLEM OPORNOŚCI NABYTEJ
<u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> [†] Grupa <i>Streptococcus viridans</i> [†]
<u>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</u> <i>Acinetobacter baumannii</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 ssp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Rodzaj <i>Serratia</i>

GATUNKI O OPORNOŚCI NATURALNEJ
<u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</u> <i>Burkholderia cepacia</i> Rodzaj <i>Legionella</i> <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Inne bakterie</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
†Paciorkowce nie produkują β-laktamaz; oporność tych organizmów wynika z mutacji w białkach wiążących penicylinę (PBP, ang. penicillin-binding proteins), dlatego też wrażliwe izolaty są wrażliwe na samą piperacylinę. Nie zgłaszano oporności na penicylinę dla <i>S. pyogenes</i> .
††Włączając <i>Anaerococcus</i> , <i>Finegoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> oraz <i>Peptostreptococcus</i> 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, którym 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 górnej granicy dla hipotezy *non-inferiority* wynoszącej 5%.

Wyniki leczenia były spójne w analizie populacji, która 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 µg/ml i 34 µg/ml.

Dystrybucja

Piperacylina i tazobaktam wiążą się z białkami osocza w około 30%. Obecność innych związków nie wpływa na stopień wiązania. Stopień wiązania metabolitu tazobaktamu z białkami osocza jest bardzo mały.

Piperacylina z tazobaktamem dobrze przenika do tkanek i płynów ustrojowych, w tym do błony śluzowej jelit, pęcherzyka żółciowego, płuc, żółci i kości. Średnie stężenie w tkankach wynosi od 50% do 100% stężenia w osoczu. U pacjentów, u których nie ma stanu zapalnego opon mózgowych, dystrybucja do płynu mózgowo-rdzeniowego jest mała, podobnie jak w przypadku innych penicylin.

Metabolizm

Piperacylina jest metabolizowana do mniej czynnego mikrobiologicznie metabolitu dietylowego. Tazobaktam jest przekształcany do pojedynczego metabolitu, który nie działa na drobnoustroje.

Eliminacja

Piperacylina i tazobaktam są wydalane przez nerki w wyniku przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego.

Piperacylina jest wydalana szybko w postaci niezmienionej, 68% dawki pojawia się w moczu. Tazobaktam i jego metabolit są wydalane głównie przez nerki, przy czym 80% dawki wydalą się w postaci niezmienionej, a reszta jako metabolit. Piperacylina, tazobaktam i piperacylina dietylowa są również wydzielane do żółci.

U zdrowych osób okres półtrwania w fazie eliminacji w osoczu piperacyliny z tazobaktamem wynosi od 0,7 do 1,2 godziny po podaniu jednorazowym lub wielokrotnym. Ten okres półtrwania nie zależy od dawki ani czasu trwania infuzji dożylniej. Okres półtrwania w fazie eliminacji, zarówno piperacyliny jak i tazobaktamu, zwiększa się wraz ze zmniejszaniem się klirensu nerkowego.

Nie stwierdzono znaczących zmian w farmakokinetyce piperacyliny spowodowanych tazobaktamem. Piperacylina może nieznacznie zmniejszać klirens tazobaktamu.

Szczególne grupy pacjentów

Okresy półtrwania piperacyliny i tazobaktamu u pacjentów z marskością wątroby są dłuższe odpowiednio o ok. 25% i 18% niż u osób zdrowych.

Okresy półtrwania piperacyliny i tazobaktamu wydłużają się w miarę zmniejszania się klirensu kreatyniny. Jeśli klirens kreatyniny jest mniejszy niż 20 ml/min, okres półtrwania piperacyliny jest dwukrotnie, a tazobaktamu – czterokrotnie dłuższy niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

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

Dzieci i młodzież

W populacyjnej analizie właściwości farmakokinetycznych, szacunkowy klirens u pacjentów w wieku od 9 miesięcy do 12 lat był porównywalny do obserwowanego u pacjentów dorosłych, przy średniej dla populacji (średni błąd – SE) wynoszącej 5,64 (0,34) ml/min/kg mc. U dzieci w wieku od 2 do 9 miesięcy szacunkowy klirens piperacyliny wynosi 80% tej wartości. Średnia wartość w populacji (SE) dla objętości dystrybucji piperacyliny wynosi 0,243 (0,011) l/kg mc. i nie zależy od wieku.

Pacjenci w podeszłym wieku

Średni okres półtrwania piperacyliny i tazobaktamu był o odpowiednio 32% i 55% dłuższy u pacjentów w podeszłym wieku niż u młodszych pacjentów. Ta różnica mogła być spowodowana związanymi z wiekiem zmianami klirensu kreatyniny.

Rasa

Nie obserwowano różnic w farmakokinetyce piperacyliny i tazobaktamu u zdrowych ochotników rasy azjatyckiej (n=9) i kaukaskiej (n=9), którzy otrzymali pojedyncze dawki 4 g + 0,5 g.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W badaniu oceniającym u szczurów wpływ na płodność i reprodukcję po podaniu dootrzewnowym (*ip.*) tazobaktamu lub piperacyliny z tazobaktamem, notowano zmniejszenie wielkości miotu oraz zwiększenie liczby płodów z opóźnionym kostnieniem i zmianami w żebrach, równocześnie z działaniem toksycznym u matek. Płodność pokolenia F1 oraz rozwój embrionalny pokolenia F2 nie były zaburzone.

Badania teratogenności u myszy i szczurów, po podaniu dożylnym tazobaktamu lub połączenia piperacyliny z tazobaktamem, wykazały nieznaczne zmniejszenie masy płodów szczurzych po podaniu toksycznych dawek dla matki, ale nie wykazały wpływu teratogennego.

Po podaniu dootrzewnowym (*ip.*) tazobaktamu lub połączenia piperacyliny z tazobaktamem u szczurów zaobserwowano zaburzenia rozwoju okołoporodowego i poporodowego (zmniejszona masa płodów, zwiększona liczba poronień, zwiększona śmiertelność młodych) równocześnie z działaniem toksycznym u matki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie zawiera.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

Jeżeli piperacylinę z tazobaktamem podaje się równocześnie z innym antybiotykiem (np. aminoglikozydami), to te produkty lecznicze należy podawać oddzielnie. Mieszanie piperacyliny i tazobaktamu z aminoglikozydem *in vitro* może powodować znaczną inaktywację aminoglikozydu.

Nie należy mieszać piperacyliny i tazobaktamu z innymi produktami leczniczymi w strzykawce ani w pojemniku do infuzji, gdyż nie ustalono zgodności.

Piperacillin/Tazobactam Kabi należy podawać w oddzielnym zestawie do infuzji, chyba że potwierdzono zgodność farmaceutyczną z innymi produktami leczniczymi.

Ze względu na niestabilność chemiczną, piperacyliny z tazobaktamem nie należy stosować z roztworami zawierającymi wodorowęglan sodu.

Roztwór Ringera z mleczanami (roztwór Hartmanna) jest niezgodny farmaceutycznie z połączeniem piperacyliny z tazobaktamem.

Piperacyliny z tazobaktamem nie należy dodawać do produktów krwiopochodnych ani hydrolizatów albumin.

6.3 Okres ważności

Jałowy proszek w opakowaniu do sprzedaży: 3 lata.

Rozpuszczony i rozcieńczony Piperacillin/Tazobactam Kabi zachowuje trwałość chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Zwykle nie należy przechowywać roztworu dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozpuszczenie i rozcieńczenie produktu leczniczego miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. Niezużyty roztwór należy usunąć.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym.
Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Piperacillin/Tazobactam Kabi 2 g + 0,25 g

Fiołka o pojemności 15 ml z bezbarwnego szkła (typu II), z korkiem z gumy halobutyłowej oraz aluminiowym wieczkiem typu *flip-off*.

Wielkość opakowań: 1, 5 i 10 fiołek w tekturowym pudełku.

Fiołka o pojemności 50 ml z bezbarwnego szkła (typu II), z korkiem z gumy halobutyłowej oraz aluminiowym wieczkiem typu *flip-off*.

Wielkość opakowań: 1, 5 i 10 fiołek w tekturowym pudełku.

Piperacillin/Tazobactam Kabi 4 g + 0,5 g

Fiołka o pojemności 50 ml z bezbarwnego szkła (typu II), z korkiem z gumy halobutyłowej oraz aluminiowym wieczkiem typu *flip-off*.

Wielkość opakowań: 1, 5 i 10 fiołek w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Produkt leczniczy należy rozpuszczać i rozcieńczać z zachowaniem zasad aseptyki. Przed podaniem należy obejrzeć, czy roztwór nie zawiera widocznych cząstek stałych i czy nie zmienił zabarwienia. Roztwór można podać jedynie wówczas, gdy jest przezroczysty i nie zawiera widocznych cząstek stałych.

Podanie dożylnie

Roztwór należy przygotować dodając do fiołki odpowiednią objętość jednego z wymienionych niżej, zgodnych rozpuszczalników. Fiołkę wstrząsnąć aż do rozpuszczenia się proszku. Proszek rozpuszcza się w ciągu 5 do 10 minut ciągłego wstrząsania (szczegółowe informacje dotyczące postępowania z produktem leczniczym znajdują się poniżej).

Zawartość fiołki	Objętość dodanego do fiołki 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 stosowane do rozpuszczania:

- 0,9% (9 mg/ml) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań;
 - jałowa woda do wstrzykiwań⁽¹⁾.
- ⁽¹⁾ Maksymalna zalecana objętość jałowej wody do wstrzykiwań wynosi 50 ml na dawkę.

Przygotowany 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% roztworze chlorku sodu.

Niezgodności farmaceutyczne, patrz punkt 6.2.

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

Wyłącznie do jednorazowego użycia. Niewykorzystany roztwór należy usunąć.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Piperacillin/Tazobactam Kabi 2 g + 0,25 g
Pozwolenie nr 17115

Piperacillin/Tazobactam Kabi 4 g + 0,5 g
Pozwolenie nr 17116

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.08.2010 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.02.2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

18.04.2022 r.

ZATWIERDZONE
zgodnie z decyzją nr:
NL/H/0963/001-002/IB/059
z dn. 18.04.2022 r.

Małgorzata Czekierda-Kurczab
Dyrektor Rejestracji, Bezpieczeństwa
Farmakoterapii i Jakości