

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Piperacillin + Tazobactam Accord, 2 g + 0,25 g, proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Piperacillin + Tazobactam Accord, 4 g + 0,5 g, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 2 g piperacyliny (w postaci piperacyliny sodowej) i 0,25 g tazobaktamu (w postaci tazobaktamu sodowego).

Każda fiolka zawiera 4,69 mmol (108 mg) sodu.

Każda fiolka zawiera 4 g piperacyliny (w postaci piperacyliny sodowej) i 0,5 g tazobaktamu (w postaci tazobaktamu sodowego).

Każda fiolka zawiera 9,39 mmol (216 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

Produkt leczniczy Piperacillin + Tazobactam Accord jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku powyżej 2 lat (patrz punkty 4.2 i 5.1):

Dorośli i młodzież

- Ciężkie zapalenie płuc, w tym szpitalne zapalenie płuc oraz zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną.
- 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.

Produkt leczniczy Piperacillin + Tazobactam Accord można stosować w leczeniu pacjentów z neutropenią, u których wystąpiła gorączka, prawdopodobnie spowodowana zakażeniem bakteryjnym.

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

Dzieci w wieku od 2 do 12 lat

- Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej.

Produkt leczniczy Piperacillin + Tazobactam Accord 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 Accord zależy od ciężkości i lokalizacji zakażenia oraz od przewidywanych patogenów.

Dorośli i młodzież

Zakażenia

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

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

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

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dawkę podawaną dożylnie należy dostosować do stopnia aktualnego zaburzenia czynności nerek (każdy pacjent musi być ściśle obserwowany, czy nie występują objawy toksyczności substancji; należy odpowiednio dostosować dawkę produktu leczniczego i odstępy pomiędzy dawkami):

Klirens kreatyniny (mL/min)	Piperacillin + Tazobactam Accord (zalecana dawka)
> 40	Nie ma konieczności dostosowania 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 poddawanych hemodializie należy podać jedną dodatkową dawkę piperacyliny z tazobaktamem 2 g + 0,25 g po każdym okresie dializy, ponieważ w wyniku hemodializy 30-50% piperacyliny zostaje usunięte z organizmu w ciągu 4 godzin.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania 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 według 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 i (lub) stan pacjenta
80 mg piperacyliny + 10 mg tazobaktamu na kg masy ciała, co 6 godzin	Dzieci z neutropenią, u których wystąpiła gorączka, prawdopodobnie spowodowana zakażeniem bakteryjnym*
100 mg piperacyliny + 12,5 mg tazobaktamu na kg masy ciała, co 8 godzin	Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej*

* Nie należy przekraczać 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)	Piperacylina + Tazobaktam (zalecana dawka)
> 50	Nie ma konieczności dostosowania dawki
≤ 50	70 mg piperacyliny + 8,75 mg tazobaktamu na kg masy ciała, co 8 godzin

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

Stosowanie u dzieci w wieku poniżej 2 lat

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności piperacyliny z tazobaktamem u dzieci w wieku od 0 do 2 lat.

Brak danych z kontrolowanych badań klinicznych.

Czas trwania leczenia

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

Sposób podawania

Produkt leczniczy Piperacillin + Tazobactam Accord podaje się w infuzji dożylniej (trwającej 30 minut).

Instrukcja dotycząca rekonstytucji 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 jakiegokolwiek inne substancje czynne z grupy beta-laktamów (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 Accord 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 alergenów. U pacjentów leczonych penicylinami, w tym piperacyliną z tazobaktamem, opisywano ciężkie reakcje nadwrażliwości (anafilaktyczne i (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.

Piperacylina z tazobaktamem 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 Accord.

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 Accord.

Leczenie produktem leczniczym Piperacillin + Tazobactam Accord 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 takich jak czas krzepnięcia, agregacja płytek, czas protrombinowy, które częściej obserwowano u pacjentów z niewydolnością nerek. W razie wystąpienia krwawienia należy odstawić antybiotyk i rozpocząć odpowiednią terapię.

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 drgawki (napady drgawkowe), 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 nefrotoksyczność (patrz punkt 4.8), piperacylinę z tazobaktamem należy stosować z ostrożnością, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub u pacjentów hemodializowanych. 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, podanie 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 z tazobaktamem razem z wankomycyną może wiązać się ze wzrostem częstości występowania ostrego uszkodzenia nerek (patrz punkt 4.5).

Limfohistiocytoza hemofagocytarna (ang. haemophagocytic lymphohistiocytosis, 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 ogólnoustrojowe (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 diagnostykę. W razie ustalenia rozpoznania HLH należy przerwać leczenie piperacyliną z tazobaktamem.

Piperacillin + Tazobactam Accord 2 g + 0,25 g

Produkt leczniczy zawiera 108 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 5,4% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Piperacillin + Tazobactam Accord 4 g + 0,5 g

Produkt leczniczy zawiera 216 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 10,8% 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 trombocytów, należy częściej 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 unieczynnienie tobramycyny i gentamycyny przez piperacylinę.

Informacje dotyczące podawania piperacyliny z tazobaktamem z aminoglikozydami, patrz punkty 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 Accord 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 produkt leczniczy Piperacillin + Tazobactam Accord. Odnotowano reakcje krzyżowe polisacharydów i polifuranów nie pochodzących z grzybów *Aspergillus* z testem Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA.

Z tego względu dodatnie wyniki powyższych testów u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Piperacillin + Tazobactam Accord 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 Accord 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 oddzielanie 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 aktualnie 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 Candida*		rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		małopłytkowość, niedokrwistość*	leukopenia	agranulocytoza	pancytopenia*, neutropenia, niedokrwistość hemolityczna*, nadpłytkowość*, eozynofilia*

Zaburzenia układu immunologicznego					reakcja anafilaktoidalna*, reakcje anafilaktyczne*, wstrząs anafilaktoidalny*, wstrząs anafilaktyczny*, nadwrażliwość*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			hipokaliemia		
Zaburzenia psychiczne		bezsenność			majaczenie*
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy	napad*		
Zaburzenia naczyniowe			niedociśnienie, zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył, uderzenia gorąca		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				krwawienia z nosa	eozynofilowe zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka	ból brzucha, wymioty, nudności, zaparcie, niestrawność		zapalenie jamy ustnej	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					zapalenie wątroby*, żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, świąd	rumień wielopostaciowy*, pokrzywka, wysypka grudkowo-plamkowa*	toksyczna nekroliza naskórka*	zespół Stevensa-Johnsona*, złuszczone zapalenie skóry, osutka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)*, ostra uogólniona osutka kropkowa (ang. acute generalised exanthematous,

					AGEP)*, pęcherzowe zapalenie skóry, plamica
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej			ból stawów, mialgia		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					niewydolność nerek, cewkowo- 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 we krwi, zmniejszenie stężenia albumin we krwi, dodatni odczyn bezpośredniego testu 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- glutamylotransfe- razy

*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: J01CR05.

Mechanizm działania

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

Tazobaktam, beta-laktam o budowie podobnej do penicyliny, 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 klas molekularnych B, C i D.
- Modyfikacja białek wiążących penicylinę (ang. penicillin-binding proteins, 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 badania wrażliwości

Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez Europejski Komitet ds. Oceny Wrażliwości na środki przeciwdrobnoustrojowe (EUCAST) dla <INN>. Są one wymienione tutaj:

<https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>

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> Beztlenowe 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 beta-laktamaz; oporność tych organizmów wynika z mutacji w białkach wiążących penicylinę (ang. penicillin-binding proteins, PBP), 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 Merino (infekcje krwi spowodowane przez producentów ESBL)

W prospektywnym, równorzędnym, prowadzonym w grupach równoległych, opublikowanym randomizowanym badaniu klinicznym, definitywne (tj. na podstawie wrażliwości potwierdzonej in vitro) leczenie piperacyliną z tazobaktamem w porównaniu z meropenemem nie skutkowało równoważną 30-dniową śmiertelnością u dorosłych pacjentów z niewrażliwymi na ceftriakson zakażeniami krwi *E. coli* lub *K. pneumoniae*.

Łącznie 23 ze 187 pacjentów (12,3%) zrandomizowanych do grupy piperacylina z tazobaktamem osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy śmiertelności po 30 dniach w porównaniu z 7 ze 191 (3,7%) randomizowanych do grupy otrzymującej meropenem (różnica ryzyka 8,6% [1-stronny 97,5%

CI $-\infty$ do 14,5%]; $P = 0,90$ dla równorzędności). Różnica nie spełniała marginesu równorzędności (ang. non-inferiority margin) w wysokości 5%.

Wyniki były zgodne w analizie populacji zgodnej z protokołem, z 18 ze 170 pacjentów (10,6%) spełniających pierwszorzędowy punkt końcowy w grupie piperacyliny z tazobaktamem w porównaniu z 7 z 186 (3,8%) w grupie meropenemu (różnica ryzyka 6,8 % [jednostronny 97,5% CI, $-\infty$ do 12,8%]; $P = 0,76$ dla równorzędności).

Ustąpienie kliniczne i mikrobiologiczne (wyniki drugorzędowe) do dnia 4 wystąpiło u 121 ze 177 pacjentów (68,4%) w grupie piperacyliny z tazobaktamem w porównaniu z 138 ze 185 (74,6%), randomizowanych do grupy otrzymującej meropenem (różnica ryzyka 6,2% [95% CI – 15,5 do 3,1%]; $P = 0,19$). W przypadku wyników drugorzędowych testy statystyczne były dwustronne, przy czym $P < 0,05$ uznano za istotne.

W tym badaniu stwierdzono nierównowagę śmiertelności między badanymi grupami. Przypuszczano, że zgony w grupie stosującej piperacylinę z tazobaktamem były związane raczej z chorobami podstawowymi niż ze współistniejącym zakażeniem.

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 $\mu\text{g/mL}$ i 34 $\mu\text{g/mL}$.

Dystrybucja

Piperacylina i tazobaktam wiążą się z białkami osocza w około 30%. Obecność innych związków nie wpływa na stopień wiązania piperacyliny lub tazobaktamu z białkami. 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 na ogół od 50% do 100% stężenia w osoczu. U pacjentów, u których nie ma stanu zapalnego opon mózgowo-rdzeniowych, 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 wydalone 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 wydalone 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 z osocza piperacyliny z tazobaktamem wynosi od 0,7 do 1,2 godziny po podaniu jednorazowym lub wielokrotnym. Ten okres półtrwania nie zależy od dawki ani czasu trwania infuzji. 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 około 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 tazobaktamu.

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 na 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 różnicy w farmakokinetyce piperacyliny lub 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 teratogenego.

Po podaniu dootrzewnowym 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 produkt leczniczy Piperacillin + Tazobactam Accord podaje się równocześnie z innym antybiotykiem (np. aminoglikozydami), to te produkty lecznicze należy podawać oddzielnie. Mieszanie antybiotyków beta-laktamowych z aminoglikozydem *in vitro* może powodować znaczną inaktywację aminoglikozydu.

Nie należy mieszać produktu leczniczego Piperacillin + Tazobactam Accord z innymi produktami leczniczymi w strzykawce ani butelce infuzyjnej, gdyż nie ustalono zgodności.

Ze względu na niestabilność chemiczną, produktu leczniczego Piperacillin + Tazobactam Accord nie należy stosować z roztworami zawierającymi wodorowęglan sodu.

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

Produktu leczniczego Piperacillin + Tazobactam Accord nie należy dodawać do produktów krwio pochodnych ani hydrolizatów albumin.

6.3 Okres ważności

Piperacillin + Tazobactam Accord, 2 g + 0,25 g
1 rok

Piperacillin + Tazobactam Accord, 4 g + 0,5 g
3 lata

Roztwory po rekonstytucji i(lub) rozcieńczeniu należy zużyć natychmiast. 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.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania tego produktu leczniczego. Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Piperacillin + Tazobactam Accord, 2 g + 0,25 g
Fiolka o pojemności 20 mL z bezbarwnego szkła (typu II), z korkiem z gumy bromobutyłowej oraz aluminiowo-plastikowym wieczkiem typu *flip-off* w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowań: 1, 10 i 50 fiolek.

Piperacillin + Tazobactam Accord, 4 g + 0,5 g
Fiolka o pojemności 50 mL z bezbarwnego szkła (typu II), z korkiem z gumy bromobutyłowej oraz aluminiowo-plastikowym wieczkiem typu *flip-off* w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowań: 1, 10 i 50 fiolek.

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 rekonstruować i rozcieńczać w warunkach aseptycznych. Przed podaniem należy obejrzeć, czy roztwór nie zawiera widocznych cząstek stałych i czy nie zmienił zabarwienia. Roztwór można podać jedynie wówczas, gdy jest klarowny i nie zawiera widocznych cząstek stałych.

Podanie dożylnie

Roztwór należy przygotować dodając do fiolki odpowiednią objętość jednego z wymienionych niżej, zgodnych rozpuszczalników. Fiolkę 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 fiolki	Objętość dodanego do każdej 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 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
- jałowa woda do wstrzykiwań.

Niezgodności farmaceutyczne, patrz punkt 6.2.

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

Wyłącznie do jednorazowego użytku. Niewykorzystany roztwór należy usunąć.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Piperacillin + Tazobactam Accord 2 g + 0,25 g – Pozwolenie nr 28740
Piperacillin + Tazobactam Accord 4 g + 0,5 g – Pozwolenie nr 28741

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.12.2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20.12.2024