

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Piperacillin + Tazobactam Kalceks, 2 g + 0,25 g

Każda fiolka zawiera piperacylinę sodową w ilości odpowiadającej 2 g piperacyliny oraz tazobaktam sodowy w ilości odpowiadającej 0,25 g tazobaktamu.

Każda fiolka zawiera 108 mg sodu.

Piperacillin + Tazobactam Kalceks, 4 g + 0,5 g

Każda fiolka zawiera piperacylinę sodową w ilości odpowiadającej 4 g piperacyliny oraz tazobaktam sodowy w ilości odpowiadającej 0,5 g tazobaktamu.

Każda fiolka zawiera 216 mg sodu.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji (proszek do sporządzania płynu do infuzji).
Biały lub prawie biały proszek.

4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Piperacillin + Tazobactam Kalceks jest wskazany do stosowania w wymienionych niżej infekcjach u dorosłych, młodzieży 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 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 lub podejrzewa się, że przebiega w powiązaniu z wyżej wymienionymi zakażeniami.

Piperacillin + Tazobactam Kalceks 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 bakteriemii wywołanej przez szczepy *E. coli* i *K. pneumoniae* (niewrażliwe na ceftriakson), wytwarzające β -laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL, ang. extended-spectrum beta-lactamases), patrz punkt 5.1.

Dzieci w wieku od 2 do 12 lat

- Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej

Piperacillin + Tazobactam Kalceks można stosować u dzieci z neutropenią, u których wystąpiła gorączka, prawdopodobnie spowodowana infekcją bakteryjną.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka i częstość podawania Piperacillin + Tazobactamu Kalceks zależy od ciężkości i lokalizacji zakażenia, a także od przewidywanych patogenów.

Dorośli i młodzież

Zakażenia

Dawka zwykle stosowana to 4 g piperacyliny i 0,5 g tazobaktamu podawane co 8 godzin. W leczeniu szpitalnego zapalenia płuc i zapalenia płuc u pacjentów z neutropenią, zalecana dawka to 4 g piperacyliny/0,5 g tazobaktamu podawana co 6 godzin. Ten sposób dawkowania można też zastosować w leczeniu pacjentów z innymi, szczególnie ciężkimi wskazanymi infekcjami.

Poniższa tabela przedstawia częstość podawania i rekomendowane dawki zalecane dla dorosłych i młodzieży w zależności od wskazania lub stanu pacjenta:

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dawkę dożylną należy dostosować do stopnia rzeczywistego 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 (rekomendowana 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 hemodializowanych pacjentów jedną dodatkową dawkę piperacyliny z tazobaktamem 2 g + 0,25 g należy podać po każdej dializie, ponieważ w wyniku hemodializy w ciągu 4 godzin zostaje usunięte z organizmu 30-50% dawki piperacyliny.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u osób starszych z prawidłową czynnością nerek i klirensiem kreatyniny powyżej wartości 40 mL/min.

Dzieci (w wieku od 2 do 12 lat)

Infekcje

Poniższa tabela przedstawia częstość podawania i dawki leku w przeliczeniu na masę ciała dla dzieci w wieku 2-12 lat w zależności od wskazania lub stanu pacjenta.

| Dawka w przeliczeniu na masę ciała i częstość stosowania | Wskazania/stan pacjenta |
|--|---|
| 80 mg piperacyliny + 10 mg tazobaktamu na kilogram masy ciała co 6 godzin | Dzieci z neutropenią, u których wystąpiła gorączka, prawdopodobnie spowodowana infekcją bakteryjną* |
| 100 mg piperacyliny + 12,5 mg tazobaktamu na kilogram masy ciała co 8 godzin | Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej* |

* Nie należy stosować dawki maksymalnej większej niż 4 g + 0,5 g co 30 minut.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dawkę dożylną należy dostosować do stopnia rzeczywistego 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/tazobaktam (rekomendowana dawka) |
|------------------------------------|--|
| > 50 | Nie ma konieczności dostosowywania dawki |
| ≤ 50 | 70 mg piperacyliny + 8,75 mg tazobaktamu/ kg co 8 godzin |

Dla dzieci hemodializowanych dodatkową dawkę 40 mg piperacyliny + 5 mg tazobaktamu na kg masy ciała należy podać po każdej hemodializie.

Stosowanie u dzieci w wieku poniżej 2 lat

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności piperacyliny i tazobaktamu u dzieci w wieku 0-2 lat. Nie ma dostępnych danych z kontrolowanych badań klinicznych.

Czas trwania leczenia

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

Sposób podawania

Piperacillin + Tazobactam Kalceks, 2 g + 0,25 g podaje się w infuzji dożylniej (trwającej 30 minut).
Piperacillin + Tazobactam Kalceks, 4 g + 0,5 g podaje się w infuzji dożylniej (trwającej 30 minut).

Rekonstruowany roztwór jest bezbarwny lub ma lekko żółte zabarwienie.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji i rozcieńczenia produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

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 uwzględnić takie czynniki, jak ciężkość zakażenia i rozpowszechnienie oporności na inne odpowiednie leki przeciwbakteryjne.

Przed rozpoczęciem leczenia piperacyliny z tazobaktamem należy zebrać szczegółowy wywiad dotyczący występujących u pacjenta wcześniej reakcji nadwrażliwości na penicyliny, inne leki beta-laktamowe (np.: cefalosporyny, monobaktam lub karbapenem) i na inne alergeny. U pacjentów leczonych penicylinami, w tym również piperacyliną z tazobaktamem, opisywano ciężkie i w sporadycznych przypadkach zakończone zgonem reakcje nadwrażliwości (anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny). Wystąpienie tego typu reakcji jest bardziej prawdopodobne u osób z nadwrażliwością na wiele alergenów w wywiadzie. W razie wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości należy odstawić antybiotyk; może być konieczne podanie adrenaliny i innych środków stosowanych w stanach nagłych.

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

Limfohistiocytoza hemofagocytarna (HLH, łac. Haemophagocytic lymphohistiocytosis)

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, hipertriglicydemia, 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.

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

Leczenie produktem piperacyliny z tazobaktamem 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, jednak częściej występowały u pacjentów z niewydolnością nerek. W przypadku 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 układu krwiotwórczego.

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 (patrz punkt 4.8).

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Wtórna analiza danych z dużego, wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania, w którym oceniano przesączanie kłębuszkowe (GFR) u krytycznie chorych pacjentów po podaniu często stosowanych antybiotyków, wykazała, że w porównaniu z innymi antybiotykami, leczenie piperacyliną z tazobaktamem wiązało się z mniejszą częstością odwracalnej poprawy wartości GFR. Z drugorzędowej analizy wynika, że piperacylina z tazobaktamem była przyczyną opóźnionej regeneracji nerek u tych pacjentów.

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

Sód

Piperacillin + Tazobactam Kalceks, 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 Kalceks, 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.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi 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, piperacylina będzie wydłużała czas blokady nerwowo-mięśniowej wywołanej przez którykolwiek lek z tej grupy.

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 zmienia znacząco właściwości farmakokinetycznych tobramycyny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek ani u pacjentów z lekkim lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Podawanie tobramycyny również nie zmienia 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, znajdują się w punkcie 6.2.

Wankomycyna

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

Wpływ na wyniki badań diagnostycznych

Podobnie jak inne penicyliny, piperacylina z tazobaktamem może powodować fałszywie dodatnie wyniki oznaczenia glukozy w moczu metodami nieenzymatycznymi. Dlatego podczas leczenia piperacyliną z tazobaktamem 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 testu paskowego.

Bezpośredni test Coombsa może być dodatni.

U pacjentów otrzymujących piperacylinę z tazobaktamem 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 piperacylinę z tazobaktamem należy potwierdzić innymi metodami diagnostycznymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania piperacyliny z tazobaktamem u kobiet w okresie ciąży.

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

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

Karmienie piersią

Piperacylina przenika do mleka ludzkiego w małych ilościach, nie badano stężenia tazobaktamu w mleku ludzkim. 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 skojarzeniu piperacyliny z tazobaktamem (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym jest biegunka (u 1 na 10 pacjentów). Do najcięższych działań niepożądanych należy rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego i toksyczna rozplywna martwica naskórka, które występują u 1 do 10 na 10 000 pacjentów. Częstości występowania pancytopenii, wstrząsu anafilaktycznego i zespołu Stevensa-Johnsona nie można określić na podstawie dostępnych danych.

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

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często (≥1/10) | Często (≥1/100 do <1/10) | Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100) | Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000) | nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) |
|--|-----------------------|---|--|---|--|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | zakażenie drożdżakami* | | rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | małopłytkowość, niedokrwistość* | leukopenia | agranulocytoza | pancytopenia*, neutropenia, niedokrwistość hemolityczna*, trombocytoza*, eozynofilia*, |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | | | wstrząs anafilaktyczny*, wstrząs anafilaktyczny*, reakcja anafilaktyczna*, reakcja anafilaktyczna*, nadwrażliwość* |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | | hipokaliemia | | |
| Zaburzenia psychiczne | | bezsenna | | | majaczenie* |
| Zaburzenia układu nerwowego | | bóle głowy | napad drgawkowy* | | |
| Zaburzenia naczyniowe | | | niedociśnienie tętnicze, zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył, uderzenia gorąca | | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | | | krwotok 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* | toksyczna rozplywna martwica naskórka* | zespół Stevensa-Johnsona*, złuszczone zapalenie skóry, polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS)*, ostra uogólniona osutka |

| | | | | | |
|---|--|--|--|--|--|
| | | | | | krostkowa (AGEP)*, pęcherzowe zapalenie skóry, plamica |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | | bóle stawów, bóle mięśni | | |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | | | | niewydolność nerek, cewkowo-śródmiaższowe zapalenie nerek* |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | gorączka, odczyn 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 bezpośredni Coombsa, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, wydłużony czas częściowej tromboplastyny po aktywacji | zmniejszone stężenie glukozy we krwi, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, wydłużony czas protrombinowy | | wydłużony czas krwawienia, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy |

* Działanie niepożądane, ADR (ang. *adverse drug reaction*) zgłaszane w okresie po wprowadzeniu do obrotu.

Leczenie piperacyliną wiąże się 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 podejrzanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu donoszono o przypadkach przedawkowania piperacyliny z tazobaktamem. Większość tych doniesień, w tym nudności, wymioty i biegunkę, zostało odnotowanych 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 piperacyliną z tazobaktamem. Nie jest znane specyficzne antidotum.

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

Zbyt wysokie stężenia piperacyliny lub tazobaktamu w surowicy można zmniejszyć metodą hemodializy (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, połączenia penicylin z inhibitorami beta-laktamazy; kod ATC: 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.
- modyfikacja białek wiążących penicylinę (PBP, ang. penicillin-binding proteins), co zmniejsza powinowactwo piperacyliny do docelowych elementów cząsteczkowych bakterii.

Ponadto, zmiany przepuszczalności błony komórkowej bakterii oraz zwiększenie ekspresji wielolekowej pompy usuwającej lek z komórki może spowodować lub przyczynić się do powstania oporności na piperacylinę z tazobaktamem. Dotyczy to zwłaszcza bakterii Gram-ujemnych.

Stężenia graniczne

Wartości graniczne minimalnego stężenia hamującego wg EUCAST piperacyliny z tazobaktamem (Tabele klinicznych wartości granicznych EUCAST wersja 12.0, obowiązująca od 2022-01-01). Dla potrzeb badania wrażliwości, stężenie tazobaktamu jest stałe i wynosi 4 mg/L.

| Patogen | Wartości graniczne zależne od gatunku bakterii ($S \leq / R >$), mg/L piperacyliny |
|--|--|
| <i>Enterobacteriales</i> (dawniej <i>Enterobacteriaceae</i>) | 8/8 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . | <0,001/16 ^a |
| Rodzaj <i>Staphylococcus</i> | b |
| Rodzaj <i>Enterococcus</i> | c |
| <i>Streptococcus</i> grupy A, B, C i G | d |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | e |
| <i>Viridans</i> grupa streptococci | f |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 0,25/0,25 |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | g |
| Rodzaj <i>Bacteroides</i> (z wyjątkiem <i>B. thetaiotaomicron</i>) | 8/8 |
| Rodzaj <i>Prevotella</i> | 0,5/0,5 |
| <i>Fusobacterium necrophorum</i> | 0,5/0,5 |
| <i>Clostridium perfringens</i> | 0,5/0,5 |
| <i>Cutibacterium acnes</i> | 0,25/0,25 |
| <i>Achromobacter xylosoxidans</i> | 4/4 |
| Rodzaj <i>Vibrio</i> | 1/1 |
| Wartości graniczne (PK/PD) niezależne od gatunku bakterii | 8/16 |
| <p>^a Dla kilku antybiotyków komitet EUCAST wprowadził wartości graniczne, które klasyfikują szczepy typu dzikiego (drobnoustroje bez wykrywalnych fenotypowo nabytych mechanizmów oporności na dany lek) jako „wrażliwy, zwiększona ekspozycja (I)” zamiast „wrażliwy, standardowe dawkowanie (S)”. Wartości graniczne wrażliwości dla tych skojarzeń drobnoustroj-lek wyszczególnione są jako odgórnie przyjęte wartości graniczne „wykraczające poza skalę”: $S \leq 0,001$ mg/L.</p> <p>^b Większość gronkowców wytwarza penicylinazę, a niektóre z nich są odporne na metycylinę. Każdy z tych mechanizmów powoduje ich oporność na penicylinę benzylową, fenoksymetylopenicylinę, ampicylinę, amoksycylinę, piperacylinę i tikarcylinę. Gronkowce wykazujące wrażliwość na penicylinę benzylową i cefoksytynę mogą być opisywane jako wrażliwe na wszystkie penicyliny. Gronkowce wykazujące oporność na penicylinę benzylową, ale wrażliwe na cefoksytynę, są wrażliwe na połączenie penicylin z inhibitorami beta-laktamaz oraz penicyliny izoksazolilowe (oksacylinę, kloksacylinę, dikloksacylinę i flukloksacylinę) oraz nafcylinę. W przypadku leków podawanych doustnie należy zapewnić wystarczającą ekspozycję w miejscu zakażenia. Gronkowce wykazujące oporność na cefoksytynę są odporne na wszystkie penicyliny. Gronkowce <i>S. saprophyticus</i> wrażliwe na ampicylinę nie mają genu <i>mecA</i> i są wrażliwe na ampicylinę, amoksycylinę i piperacylinę (same lub w połączeniu z inhibitorem beta-laktamazy).</p> <p>^c Wrażliwość na ampicylinę, amoksycylinę i piperacylinę (z inhibitorem beta-laktamazy lub bez niego) może być wnioskowana na podstawie wyników oznaczenia wrażliwości na ampicylinę. Oporność na ampicylinę występuje niezbyt często u <i>E. faecalis</i> (należy potwierdzić oznaczeniem wartości MIC), ale często u <i>E. faecium</i>.</p> <p>^d Wrażliwość paciorkowców grupy A, B, C i G na penicyliny można wnioskować na podstawie oznaczenia wrażliwości na penicylinę benzylową z wyjątkiem fenoksymetylopenicyliny i penicylin izoksazolilowych w przypadku paciorkowców grupy B. Paciorkowce grup A, B, C i G nie wytwarzają beta-laktamaz. Dodanie inhibitora beta-laktamazy nie zwiększa korzyści klinicznej.</p> <p>^e W celu wykluczenia obecności mechanizmów oporności na antybiotyki beta-laktamowe należy przeprowadzić badanie przesiewowe z zastosowaniem krążka z oksacyliną 1 µg lub wykonać oznaczenie wartości MIC penicyliny benzylowej. Jeżeli wynik badania przesiewowego będzie ujemny (strefa zahamowania wzrostu wokół krążka z oksacyliną ≥ 20 mm lub wartość MIC penicyliny benzylowej $\leq 0,06$ mg/L), wszystkie antybiotyki beta-laktamowe, dla których ustalono kliniczne wartości graniczne,</p> | |

w tym antybiotyki, dla których interpretację wyniku podano w „komentarzach”, mogą być opisywane jako wrażliwe bez przeprowadzania dalszych badań oprócz cefakloru, który, jeśli został podany na wyniku, powinien być opisywany jako „wrażliwy, zwiększona ekspozycja (I)”. *Streptococcus pneumoniae* nie wytwarzają beta-laktamaz. Dodanie inhibitora beta-laktamazy nie zwiększa korzyści klinicznej. Wrażliwość wnioskowana na podstawie oznaczania wartości dla ampicyliny (MIC lub strefy zahamowania wzrostu wokół krążka).

^f W przypadku izolatów wrażliwych na penicylinę benzylową wrażliwość można wnioskować na podstawie oznaczenia wrażliwości na penicylinę benzylową lub ampicylinę. W przypadku izolatów opornych na penicylinę benzylową wrażliwość można wnioskować na podstawie oznaczenia wrażliwości na ampicylinę.

^g Wrażliwość można wnioskować na podstawie oznaczenia wrażliwości na amoksycylinę w połączeniu z kwasem klawulanowym.

Wrażliwość

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

| Pogrupowanie gatunków bakterii według wrażliwości na piperacylinę z tazobaktamem |
|---|
| GATUNKI ZWYKLE WRAŻLIWE |
| <u>Tlenowe bakterie 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>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> Rodzaj <i>Clostridium</i> Rodzaj <i>Eubacterium</i> Beztlenowe ziarenkowce Gram-dodatnie ^{††} |
| <u>Beztlenowe bakterie 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>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> [†] Grupa <i>Streptococcus viridans</i> [†] |
| <u>Tlenowe bakterie 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>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i> <u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Burkholderia cepacia</i> Rodzaj <i>Legionella</i> <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> |
| <u>Inne bakterie</u> <i>Chlamydomyces 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 kliniczne Merino (infekcje krwi spowodowane przez szczepy bakterii wytwarzające ESBL)

W prospektywnym, randomizowanym, opublikowanym badaniu klinicznym typu non-inferiority (tj. na podstawie wrażliwości potwierdzonej *in vitro*), prowadzonym w grupach równoległych, nie wykazano równoważności dla leczenia celowanego piperacyliną i 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%) pacjentami z 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 marginesu non-inferiority wynoszącego 5%.

Wyniki były zgodne w analizie populacji zgodnej z protokołem, 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 non-inferiority).

Rozstrzygnięcie kliniczne i mikrobiologiczne (wyniki drugorzędowe) do 4. dnia wystąpiło u 121 ze 177 pacjentów (68,4%) w grupie otrzymującej piperacylinę i tazobaktam w porównaniu ze 138 ze 185 (74,6%), którzy zostali poddani randomizacji meropenemem (różnica ryzyka, 6,2% [95% CI - 15,5 do 3,1%]; $P = 0,19$). Dla wyników wtórnych testy statystyczne były 2-stronne, z $P < 0,05$ uznany za istotny.

W tym badaniu stwierdzono dysproporcję śmiertelności pomiędzy 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 mikrogramów/mL i 34 mikrogramów/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 przyjętej pojawia się w moczu. Tazobaktam i jego metabolit są wydalane głównie przez nerki, przy czym 80% dawki przyjętej wydalana jest 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 i 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 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 i tazobaktamu 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 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 i genotoksyczności po podaniu wielokrotnym 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 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 w dawkach toksycznych dla matki, wykazały nieznaczne zmniejszenie masy płodów szczurzych, ale nie wykazały wpływu teratogennego.

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

Jeżeli piperacylinę z tazobaktamem stosuje się równocześnie z innym antybiotykiem (np. aminoglikozydowym), substancje muszą być podawane oddzielnie. Łączenie antybiotyków beta-laktamowych z aminoglikozydami *in vitro* może spowodować znaczącą inaktywację aminoglikozydu.

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

Roztwór Ringera z mleczanami (roztwór Hartmanna) nie jest zgodny z piperacyliną i tazobaktamem.

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

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

Okres trwałości po rekonstytucji w fiolce

Po rekonstytucji w odpowiednim rozpuszczalniku wykazano chemiczną oraz fizyczną stabilność leku przez 12 godzin w temperaturze 25 °C oraz 48 godzin w temperaturze 2-8 °C (patrz punkt 6.6).

Okres trwałości po rozcieńczeniu roztworu po rekonstytucji

Wykazano chemiczną i fizyczną trwałość rozcieńczonego roztworu po rekonstytucji przez 12 godzin w temperaturze 25 °C i 48 godzin w temperaturze 2-8 °C, po rozcieńczeniu octanem Ringera, 9 mg/mL (0,9%) chlorkiem sodu, 50 mg/mL (5%) glukozą, 50 mg/mL (5%) glukozą w 9 mg/mL (0,9%) chlorku sodu w sugerowanej objętości do dalszego rozcieńczania (patrz punkt 6.6).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, rozcieńczony roztwór należy zużyć natychmiast. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik i zwykle nie powinien być on dłuższy niż 12 godzin w temperaturze 2-8 °C, jeśli rekonstytucja/rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C.
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Piperacillin + Tazobactam Kalceks, 2 g + 0,25 g

Fiolka z bezbarwnego szkła typu III z korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem z niebieskim plastikowym wieczkiem typu *flip-off*.

Piperacillin + Tazobactam Kalceks, 4 g + 0,5 g

Fiolka z bezbarwnego szkła typu III z korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem z pomarańczowym plastikowym wieczkiem typu *flip-off*.

Fiolki umieszczone są w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 1 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Rekonstytucja i rozcieńczenie powinny być wykonywane w warunkach aseptycznych.
Niewykorzystany roztwór wyrzucić.

Zastosowanie dożylnie

Do każdej fiołki należy dodać ilość rozpuszczalnika przedstawioną w poniższej tabeli, korzystając z rozpuszczalników odpowiednich do rekonstytucji. Wstrząsać aż do rozpuszczenia. Po 2 minutach ciągłego wstrząsania powinno dojść do rozpuszczenia (szczegółowe informacje, patrz poniżej).
Gotowy roztwór jest przezroczysty lub lekko żółtawy.

| Zawartość fiołki | Objętość rozpuszczalnika* dodawanego do fiołki |
|--|--|
| 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 |

* Rozpuszczalniki odpowiednie do rekonstytucji:

- 9 mg/mL (0,9%) roztwór chlorku sodku
- 50 mg/mL (5%) roztwór glukozy
- 50 mg/mL (5%) glukoza w 9 mg/mL (0,9%) roztworze chlorku sodu
- woda do iniekcji⁽¹⁾

⁽¹⁾ Maksymalna rekomendowana objętość sterylnej wody do iniekcji to 50 mL na jedną dawkę.

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

Rekonstruowany roztwór można dalej rozcieńczać do potrzebnej objętości (np.: 50 mL do 150 mL) jednym z niżej wymienionych rozcieńczalników:

- 9 mg/mL (0,9%) roztwór chlorku sodu
- 50 mg/mL (5%) roztwór glukozy
- 50 mg/mL (5%) glukoza w 9 mg/mL (0,9%) roztworze chlorku sodu
- roztwór octanu Ringera

Roztwór należy obejrzyć przed użyciem w celu jego oceny. Należy stosować wyłącznie klarowne roztwory wolne od cząstek stałych.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E
LV-1057 Rīga
Łotwa
Tel.: +371 67083320
E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. NUMER POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Piperacillin + Tazobactam Kalceks, 2 g + 0,25 g:
Pozwolenie nr

Piperacillin + Tazobactam Kalceks, 4 g + 0,5 g:
Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO