

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Piperacilin/Tazobactam Kabi 2 g/0,25 g pulbere pentru soluție perfuzabilă
Piperacilin/Tazobactam Kabi 4 g/0,5 g pulbere pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține piperacilină 2 g (sub formă de sare sodică) și tazobactam 0,25 g (sub formă de sare sodică).

Fiecare flacon conține piperacilină 4 g (sub formă de sare sodică) și tazobactam 0,5 g (sub formă de sare sodică).

Un flacon cu pulbere pentru soluție perfuzabilă conține sodiu 4,9 mmol (112 mg).

Un flacon cu pulbere pentru soluție perfuzabilă conține sodiu 9,7 mmol (224 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Piperacilină/tazobactam este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții la adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 2 ani (vezi pct. 4.2 și 5.1):

Adulți și adolescenți

- Pneumonie severă, incluzând pneumonie nosocomială și pneumonie asociată ventilației mecanice
- Infecții ale tractului urinar complicate (inclusiv pielonefrită)
- Infecții intra-abdominale complicate
- Infecții cutanate și ale țesuturilor moi complicate (incluzând infecțiile piciorului diabetic)

Tratamentul pacienților cu bacteriemie apărută în asociere cu sau presupusă a fi asociată cu oricare dintre infecțiile enumerate mai sus.

Piperacilină/tazobactam poate fi utilizat pentru tratamentul pacienților cu neutropenie însoțită de febră presupusă a fi cauzată de infecții bacteriene.

Copii cu vârsta de la 2 până la 12 ani

- Infecții intra-abdominale complicate

Piperacilină/tazobactam poate fi utilizat în tratamentul copiilor cu neutropenie însoțită de febră presupusă a fi cauzată de o infecție bacteriană.

Trebuie avute în vedere ghidurile oficiale privind utilizarea corespunzătoare a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza și frecvența administrării Piperacillin/Tazobactam Kabi depind de severitatea și localizarea infecției și de agenții patogeni prezumptivi.

Pacienți adulți și adolescenți

Infecții

Doza uzuală este piperacilină 4 g / tazobactam 0,5 g, administrată la interval de 8 ore.

Pentru pneumonia nosocomială și infecțiile bacteriene la pacienții cu neutropenie, doza recomandată este de piperacilină 4 g / tazobactam 0,5 g, administrată la interval de 6 ore. Această schemă de tratament poate fi aplicată și în tratamentul pacienților cu alte infecții, când acestea sunt deosebit de severe.

Tabelul următor rezumă frecvența de administrare a tratamentului și doza recomandată la pacienți adulți și adolescenți, în funcție de indicație sau afecțiune:

Frecvența de administrare a tratamentului	Piperacillin/Tazobactam Kabi 4 g/0,5 g
La interval de 6 ore	Pneumonie severă
	Adulți cu neutropenie însoțită de febră presupusă a fi cauzată de infecții bacteriene
La interval de 8 ore	Infecții ale tractului urinar complicate (incluzând pielonefrită)
	Infecții intra-abdominale complicate
	Infecții cutanate și ale țesuturilor moi (incluzând infecțiile piciorului diabetic)

Pacienți cu insuficiență renală

Doza intravenoasă trebuie ajustată în funcție de gradul real al insuficienței renale, după cum urmează (fiecare pacient trebuie monitorizat atent pentru evidențierea semnelor de toxicitate a medicamentului; doza de medicament și intervalul dintre doze trebuie ajustate corespunzător):

Clearance-ul creatininei (ml/min)	Piperacillin/Tazobactam Kabi (doză recomandată)
> 40	Nu este necesară ajustarea dozei
20-40	Doza maximă recomandată: 4 g/0,5 g la intervale de 8 ore
< 20	Doza maximă recomandată: 4 g/0,5 g la intervale de 12 ore

La pacienții care efectuează ședințe de hemodializă, trebuie administrată o doză suplimentară de piperacilină/tazobactam 2 g/0,25 g după fiecare ședință de dializă, deoarece hemodializa elimină 30%-50% din piperacilină în decurs de 4 ore.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici cu funcție renală normală sau cu valori ale clearance-ului creatininei peste 40 ml/min.

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2-12 ani)

Infecții

Tabelul următor rezumă frecvența de administrare și doza în funcție de greutatea corporală la pacienții copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 ani, în funcție de indicație sau afecțiune:

Doza în funcție de greutatea corporală și frecvența de administrare	Indicație/afecțiune
Piperacilină 80 mg/tazobactam 10 mg pe kilogram corp, la interval de 6 ore	Copii cu neutropenie și febră presupuse a fi datorate unor infecții bacteriene*
Piperacilină 100 mg/tazobactam 12,5 mg pe kilogram corp, la interval de 8 ore	Infecții intra-abdominale complicate*

* A nu se depăși maxim 4 g / 0,5 g pe doză în decurs de 30 de minute.

Insuficiență renală

Doza intravenoasă trebuie ajustată în funcție de gradul real al insuficienței renale, după cum urmează (fiecare pacient trebuie monitorizat atent pentru evidențierea semnelor de toxicitate a medicamentului; doza de medicament și intervalul dintre doze trebuie ajustate corespunzător):

Clearance-ul creatininei (ml/min)	Piperacilin/Tazobactam Kabi (doza recomandată)
> 50	Nu este necesară ajustarea dozei
≤ 50	Piperacilină 70 mg / tazobactam 8,75 mg pe kg, la interval de 8 ore

La copiii care efectuează ședințe de hemodializă trebuie administrată o doză suplimentară de piperacilină 40 mg / tazobactam 5 mg pe kg, după fiecare ședință de dializă.

Copii cu vârsta sub 2 ani

Siguranța și eficacitatea piperacilină/tazobactam la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 2 ani nu au fost stabilite.

Nu sunt disponibile date provenite din studii clinice controlate.

Durata tratamentului

Pentru majoritatea indicațiilor terapeutice, durata uzuală a tratamentului este cuprinsă în intervalul 5-14 zile. Cu toate acestea, durata tratamentului trebuie stabilită în funcție de severitatea infecției, de agentul(ții) patogen(i) și de evoluția clinică și bacteriologică a pacientului.

Mod de administrare

Piperacilin/Tazobactam Kabi 2 g/0,25 g se administrează în perfuzie intravenoasă (în decurs de 30 de minute).

Piperacilin/Tazobactam Kabi 4 g/0,5 g se administrează în perfuzie intravenoasă (în decurs de 30 de minute).

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea/diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active, la oricare dintre medicamentele antibacteriene din clasa penicilinelor sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Antecedente de reacții alergice severe acute la orice alte substanțe active beta-lactamice (de exemplu, cefalosporină, monobactam sau carbapenem).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

La alegerea combinației piperacilină/tazobactam pentru tratamentul unui anumit pacient trebuie să se ia în considerare oportunitatea utilizării unei peniciline semisintetice cu spectru larg, ținând cont de factori precum severitatea infecției și prevalența rezistenței la alte medicamente antibacteriene adecvate.

Înainte de inițierea tratamentului cu Piperacillin/Tazobactam Kabi trebuie făcută o anamneză atentă privind reacțiile precedente de hipersensibilitate la peniciline, la alte antibiotice beta-lactamice (de exemplu cefalosporină, monobactam sau carbapenem) și la alți alergeni. La pacienții cărora li s-a administrat tratament cu peniciline, incluzând piperacilină/tazobactam, s-au raportat reacții de hipersensibilitate grave și ocazional letale (anafilactice/anafilactoide [incluzând șoc]). Aceste reacții apar cu mai mare probabilitate la persoane cu antecedente de sensibilitate la alergeni multipli. Reacțiile grave de hipersensibilitate impun întreruperea tratamentului antibiotic și pot necesita administrarea de epinefrină sau alte măsuri de urgență.

La pacienții tratați cu piperacilină/tazobactam au fost raportate reacții cutanate grave, cum sunt sindromul Stevens- Johnson și necroliza epidermică toxică (vezi pct. 4.8). Dacă apare o erupție cutanată, pacienții trebuie supravegheați cu atenție, iar administrarea de piperacilină/tazobactam trebuie întreruptă dacă leziunile progresează.

Colita pseudomembranoasă indusă de antibiotice se poate manifesta prin diaree persistentă, severă, care poate pune viața în pericol. Simptomele colitei pseudomembranoase pot debuta în timpul sau după tratamentul antibacterian. În aceste cazuri, tratamentul cu Piperacillin/Tazobactam Kabi trebuie întrerupt.

Tratamentul cu Piperacillin/Tazobactam Kabi poate determina apariția unor microorganisme rezistente, care pot cauza suprainfecții.

La unii pacienți tratați cu antibiotice beta-lactamice, au apărut manifestări hemoragice. Aceste reacții au fost asociate uneori cu modificări ale testelor de coagulare, precum timpul de coagulare, agregarea plachetară și timpul de protrombină și apar cu mai mare probabilitate la pacienții cu insuficiență renală. Dacă apar manifestări hemoragice, tratamentul antibiotic trebuie întrerupt și trebuie inițiată terapia adecvată.

Pot să apară leucopenie și neutropenie, în special în timpul tratamentului de lungă durată; prin urmare, trebuie efectuată evaluarea periodică a funcției hematopoietice.

Similar tratamentului cu alte peniciline, când se administrează doze crescute pot să apară complicații neurologice sub forma convulsiilor, în special la pacienții cu insuficiență renală.

Fiecare flacon de Piperacillin/Tazobactam Kabi 2 g/0,25 g conține sodiu 4,9 mmol (112 mg).

Fiecare flacon de Piperacillin/Tazobactam Kabi 4 g/0,5 g conține sodiu 9,7 mmol (224 mg).

Acest aspect trebuie luat în considerare la pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu.

Hipokaliemia poate să apară la pacienții cu rezerve scăzute de potasiu sau la cei cărora li se administrează concomitent medicamente care pot să scadă concentrațiile serice de potasiu; la acești pacienți poate fi necesară determinarea periodică a concentrațiilor serice de electroliți.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Relaxante musculare non-depolarizante

Piperacilina administrată concomitent cu vecuroniu a fost implicată în prelungirea efectului blocant neuromuscular al vecuronului. Având în vedere mecanismele de acțiune similare, se anticipează ca efectul blocant neuromuscular, produs de oricare dintre relaxantele musculare non-depolarizante, să fie prelungit în prezența piperacilinei.

Anticoagulante orale

În timpul administrării concomitente de heparină, anticoagulante orale sau alte medicamente care pot influența sistemul de coagulare a sângelui, incluzând funcția plachetară, testele de coagulare corespunzătoare trebuie efectuate mai frecvent și monitorizate periodic.

Metotrexat

Piperacilina poate reduce eliminarea metotrexatului; prin urmare, concentrațiile plasmatice de metotrexat trebuie monitorizate la pacienții tratați, pentru a se evita toxicitatea medicamentoasă.

Probenecid

Similar altor peniciline, administrarea concomitentă de probenecid și piperacilină/tazobactam determină un timp de înjumătățire plasmatică mai mare și un clearance renal mai scăzut atât pentru piperacilină, cât și pentru tazobactam; cu toate acestea, concentrațiile plasmatice maxime pentru ambele medicamente rămân neschimbate.

Aminoglicozide

Piperacilina, administrată fie în monoterapie, fie în asociere cu tazobactam, nu a modificat semnificativ farmacocinetica tobramicinei la subiecții cu funcție renală normală și cu insuficiență renală ușoară sau moderată. De asemenea, farmacocinetica piperacilinei, tazobactamului și a metabolitului M1 nu a fost modificată semnificativ prin administrarea tobramicinei.

Inactivarea tobramicinei și gentamicinei de către piperacilină a fost demonstrată la pacienți cu insuficiență renală severă.

Pentru informații privind administrarea piperacilinei / tazobactamului în asociere cu aminoglicozide, vă rugăm să consultați pct. 6.2.

Vancomicină

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice între piperacilină/tazobactam și vancomicină.

Cu toate acestea, într-un număr limitat de studii retrospective s-a înregistrat o creștere a incidenței leziunilor renale acute la pacienții cărora li s-a administrat simultan piperacilină/tazobactam și vancomicină, comparativ cu vancomicina administrată în monoterapie.

Efecte asupra analizelor de laborator

Similar altor peniciline, metodele non-enzimatice de măsurare a concentrațiilor urinare de glucoză pot furniza rezultate fals-pozitive. Prin urmare, în timpul tratamentului cu Piperacilin/Tazobactam Kabi este necesară măsurarea glicozuriei prin metode enzimatiche.

Unele metode chimice de măsurare a proteinelor urinare pot furniza rezultate fals-pozitive. Măsurarea proteinelor cu bandetele urinare nu este afectată.

Testul Coombs direct poate fi pozitiv.

Testele *Platelia Aspergillus* EIA de la Bio-Rad Laboratoires pot furniza rezultate fals pozitive la pacienții cărora li se administrează Piperacilin/Tazobactam Kabi. În cazul utilizării testului *Platelia Aspergillus* EIA de la Bio-Rad Laboratoires, s-au raportat reacții încrucișate cu polizaharide și polifuranoze non-*Aspergillus*.

Rezultatele pozitive ale testelor menționate mai sus la pacienții cărora li se administrează Piperacilin/Tazobactam Kabi trebuie confirmate prin alte metode diagnostice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea piperacilinei / tazobactamului la gravide sunt inexistente sau limitate.

Studiile la animale au evidențiat toxicitatea asupra dezvoltării, dar nu au existat dovezi de teratogenitate la doze toxice materne (vezi pct. 5.3).

Piperacilina și tazobactamul traversează placentă. Piperacilina/tazobactamul trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă există indicații clare, adică numai dacă beneficiul terapeutic anticipat depășește riscurile posibile pentru gravidă și făt.

Alăptarea

Piperacilina se excretă în concentrații scăzute în laptele uman; nu s-au studiat concentrațiile de tazobactam în laptele uman. Femeile care alăptează trebuie tratate numai dacă beneficiile terapeutice anticipate depășesc riscurile posibile pentru femeie și sugar.

Fertilitatea

Un studiu privind fertilitatea la șobolani nu a pus în evidență niciun efect asupra fertilității și capacității de împerechere după administrarea intraperitoneală a tazobactamului sau a combinației piperacilină/tazobactam (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacția adversă cel mai frecvent raportată este diareea (care apare la 1 din 10 pacienți).

Printre cele mai grave reacții adverse, colita pseudomembranoasă și necroliza epidermică toxică apar la 1 până la 10 pacienți din 10000. Frecvențele de apariție a pancitopeniei, șocului anafilactic și sindromului Stevens-Johnson nu pot fi estimate din datele disponibile.

În tabelul următor, reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și utilizând termenul MedDRA preferat. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥ 1/10)	Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)	Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100)	Rare (≥ 1/10000 și < 1/1000)	Frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări		candidoză			
Tulburări hematologice și limfatice		trombocitopenie, anemie, test Coombs direct pozitiv, timp de tromboplastină parțial activată prelungit	leucopenie, timp de protrombină prelungit	agranulocitoză, epistaxis	pancitopenie, neutropenie, purpură, timp de sângerare prelungit, anemie hemolitică, eozinofilie, trombocitoză
Tulburări ale sistemului imunitar					reacție anafilactoidă, reacție anafilactică, șoc anafilactoid, șoc anafilactic, hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție		scăderea albuminiei, scăderea proteinelor serice totale	hipokaliemie, scăderea glicemiei		
Tulburări ale sistemului nervos		cefalee, insomnie			
Tulburări vasculare			hipotensiune arterială, tromboflebită, flebită, hiperemie facială		
Tulburări gastro-intestinale	diaree	durere abdominală, vărsături, greață, constipație, dispepsie		colită pseudo-membranoasă, stomatită	
Tulburări hepatobiliare		creșterea alanin-aminotransferazei, creșterea aspartat-aminotransferazei, creșterea concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline	creșterea bilirubiniei		hepatită, icter, creșterea concentrației plasmatice a gamma-glutamyl-transferazei
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		erupție cutanată tranzitorie, prurit	eritem polimorf, urticarie, erupție	necroliză epidermică toxică	dermatită buloasă, sindrom Stevens-Johnson

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥ 1/10)	Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)	Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100)	Rare (≥ 1/10000 și < 1/1000)	Frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
			maculopapulară		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			artralgie, mialgie		
Tulburări renale și ale căilor urinare		creșterea creatininemiei, creșterea uremiei			insuficiență renală, nefrită tubulointerstițială
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		febră, reacție la locul injectării	frisoane		

Tratamentul cu piperacilină a fost asociat cu o incidență crescută a febrei și erupțiilor cutanate tranzitorii la pacienții cu fibroză chistică.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptome

Au existat rapoartări după punerea pe piață a medicamentului privind supradozajul cu piperacilină/tazobactam. Majoritatea acestor evenimente, incluzând greață, vărsături și diaree, au fost raportate, de asemenea, la doza uzuală recomandată. Pacienții pot prezenta excitabilitate neuromusculară sau convulsii la administrarea intravenoasă a unor doze mai mari decât dozele recomandate (în special, în prezența insuficienței renale).

Tratament

În caz de supradozaj, tratamentul cu piperacilină/tazobactam trebuie întrerupt. Nu se cunoaște un antidot specific.

Tratamentul trebuie să fie de susținere și simptomatic, în funcție de starea clinică a pacientului.

Concentrațiile plasmatice foarte mari ale piperacilinei sau tazobactamului pot fi reduse prin hemodializă (vezi pct. 4.4).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antibiotice de uz sistemic, peniciline în combinații, incluzând inhibitori de beta-lactamază; Codul ATC: J01CR05

Mecanism de acțiune

Piperacilina, o penicilină semisintetică cu spectru larg, are activitate bactericidă prin inhibarea sintezei septului și a peretelui celular.

Tazobactamul, un antibiotic beta-lactamic înrudit structural cu penicilinele, este un inhibitor al multor beta-lactamaze care determină frecvent rezistență la peniciline și cefalosporine, dar nu inhibă enzimele AmpC sau metalo-beta-lactamazele. Tazobactamul mărește spectrul antibacterian al piperacilinei pentru a include numeroase bacterii producătoare de beta-lactamaze care au dobândit rezistență la piperacilina administrată în monoterapie.

Relația farmacocinetică/farmacodinamică

Timpul în care concentrația plasmatică a medicamentului depășește concentrația minimă inhibitorie ($T > CMI$) este considerat a fi determinantul farmacodinamic major al eficacității piperacilinei.

Mecanism de rezistență

Cele două mecanisme principale de rezistență la piperacilină/tazobactam sunt:

- Inactivarea piperacilinei de către acele beta-lactamaze care nu sunt inhibate de către tazobactam: beta-lactamazele din clasa moleculară B, C și D. În plus, tazobactamul nu oferă protecție împotriva beta-lactamazelor cu spectru extins (BLSE) din clasa moleculară A și din grupele enzimatică D.
- Alterarea proteinelor care se leagă de peniciline (PBP), care determină scăderea afinității piperacilinei pentru ținta moleculară bacteriană.

În plus, modificările permeabilității membranei bacteriene, ca și expresia pompelor de eflux pentru mai multe medicamente pot determina sau contribui la apariția rezistenței bacteriene la piperacilină/tazobactam, în special în cazul bacteriilor Gram-negativ.

Valori critice

Valori critice clinice EUCAST privind CMI pentru piperacilină/tazobactam (02.12.2009, v 1). În scopul testării sensibilității, concentrația tazobactamului este fixată la 4 mg/l

Patogen	Valori critice corelate cu specia ($S \leq R >$)
<i>Enterobacteriaceae</i>	8/16
<i>Pseudomonas</i>	16/16
Anaerobi Gram-negativ și Gram-pozitiv	8/16
Valori limită necorelate cu specia	4/16

Sensibilitatea *streptococilor* este dedusă pe baza sensibilității la penicilină.

Sensibilitatea *stafilococilor* este dedusă pe baza sensibilității la oxacilină.

Sensibilitate

Prevalența rezistenței dobândite poate varia în funcție de aria geografică și în timp pentru speciile selectate, fiind necesare informații despre rezistența locală, în special pentru tratamentul infecțiilor

severe. Dacă este necesar, trebuie cerut sfatul unui specialist, când prevalența locală a rezistenței este de așa natură încât utilitatea antibioticului este discutabilă, cel puțin în anumite tipuri de infecții.

Clasificarea speciilor relevante, în funcție de sensibilitatea la piperacilină/tazobactam
SPECII FRECVENT SENSIBILE
<u>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , sensibil la meticilină [£] <i>Staphylococcus spp.</i> , coagulazo-negativ, meticilino-sensibil <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococi de grup B</i>
<u>Microorganisme aerobe Gram-negativ</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Microorganisme anaerobe Gram-pozitiv</u> <i>Clostridium spp.</i> <i>Eubacterium spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
<u>Microorganisme anaerobe Gram-negativ</u> Grupul <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Porphyromonas spp.</i> <i>Prevotella spp.</i>
SPECII PENTRU CARE REZISTENȚA DOBÂNDITĂ POATE CONSTITUI O PROBLEMĂ
<u>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv</u> <i>Enterococcus faecium</i> ^{§,+} <i>Streptococcus pneumoniae</i> Grupul <i>Streptococcus viridans</i>
<u>Microorganisme aerobe Gram-negativ</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> [§] <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia spp.</i>
MICROORGANISME CU REZISTENȚĂ ÎNNĂSCUTĂ
<u>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Microorganisme aerobe Gram-negativ</u> <i>Legionella spp.</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^{+,§}
<u>Alte microorganisme</u> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
[§] Specii care prezintă sensibilitate intermediară naturală. ⁺ Specii pentru care incidența rezistenței crescute (peste 50%) a fost observată în mai mult de o zonă/țară/regiune din cadrul UE. [£] Toți stafilococii rezistenți la meticilină sunt rezistenți la piperacilină/tazobactam.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea unei doze de 4 g/0,5 g piperacilină/tazobactam în decurs de 30 de minute în perfuzie intravenoasă, concentrațiile plasmatice maxime ale piperacilinei și tazobactamului sunt de 298 µg/ml și, respectiv, 34 µg/ml.

Distribuție

Atât piperacilina, cât și tazobactamul sunt legate în proporție de aproximativ 30% de proteinele plasmatice. Atât în cazul piperacilinei, cât și a tazobactamului, legarea de proteinele plasmatice nu este influențată de prezența celuiilalt compus. Legarea de proteinele plasmatice a metabolitului tazobactamului este neglijabilă.

Piperacilina / tazobactamul se distribuie în proporție mare în țesuturile și lichidele din organism, incluzând mucoasa intestinală, vezicula biliară, plămâni, bila și oasele. Concentrațiile tisulare medii sunt în general cuprinse între 50% și 100% din cele plasmatice. Similar altor peniciline, distribuția în lichidul cefalorahidian este redusă la subiecții cu meninge neinflamat.

Metabolizare

Piperacilina este metabolizată la metabolitul secundar deetil, puțin activ din punct de vedere microbiologic. Tazobactamul este metabolizat la un singur metabolit, inactiv din punct de vedere microbiologic.

Eliminare

Piperacina și tazobactamul sunt eliminate renal, prin filtrare glomerulară și secreție tubulară.

Piperacilina este excretată rapid sub formă nemodificată, 68% din doza administrată apărând în urină. Tazobactamul și metabolitul său sunt eliminați în principal prin excreție renală, 80% din doza administrată sub formă nemodificată și restul sub formă de metabolit unic. Piperacilina, tazobactamul și deetil-piperacilina sunt, de asemenea, secretate în bilă.

După administrarea de doze unice sau repetate de piperacilină/tazobactam la subiecți sănătoși, timpul de înjumătățire plasmatică a piperacilinei și tazobactamului a fost cuprins între 0,7 și 1,2 ore și nu a fost influențat de doză sau durata perfuziei. Timpii de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru piperacilină și tazobactam cresc pe măsura scăderii clearance-ului renal.

Tazobactamul nu modifică semnificativ farmacocinetica piperacilinei. Piperacilina pare să reducă ușor clearance-ul tazobactamului.

Grupe speciale de pacienți

Timpul de înjumătățire plasmatică al piperacilinei și cel al tazobactamului cresc cu aproximativ 25% și, respectiv, 18 % la pacienți cu ciroză hepatică, comparativ cu subiecții sănătoși.

Timpul de înjumătățire plasmatică al piperacilinei și cel al tazobactamului cresc odată cu scăderea clearance-ului creatininei. Comparativ cu pacienții cu funcție renală normală, creșterea timpului de înjumătățire plasmatică este de două și, respectiv, de patru ori mai mare pentru piperacilină și tazobactam, la un clearance al creatininei sub 20 ml/min.

Prin hemodializă se elimină 30% până la 50% din doza de piperacilină/tazobactam; în plus, 5% din doza de tazobactam este eliminată sub formă de metabolit al tazobactamului. Prin dializă peritoneală

se elimină aproximativ 6% și 21% din dozele de piperacilină și, respectiv tazobactam, cel mult 18% din doza de tazobactam fiind eliminată sub formă de metabolit al tazobactamului.

Copii și adolescenți

Într-o analiză farmacocinetică populațională, clearance-ul estimat pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 9 luni și 12 ani a fost comparabil cu cel observat la adulți, cu valori medii (ES) populaționale de 5,64 (0,34) ml/min și kg. Clearance-ul estimat al piperacilinei este de 80% din această valoare pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 9 luni. Valoarea medie populațională (ES) pentru volumul de distribuție al piperacilinei este de 0,243 (0,011) l/kg și este independentă de vârstă.

Pacienți vârstnici

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică pentru piperacilină și tazobactam a fost cu 32% și, respectiv, 55% mai mare la vârstnici comparativ cu subiecții mai tineri. Această diferență se poate datora modificărilor clearance-ului creatininei legate de vârstă.

Rasă

Nu s-au observat diferențe privind farmacocinetica piperacilinei sau tazobactamului între voluntarii sănătoși asiatici (n=9) și caucazieni (n=9) cărora li s-au administrat doze unice de 4 g/0,5 g.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea. Nu s-au efectuat studii privind carcinogenitatea în cazul administrării piperacilinei / tazobactamului.

La șobolani, un studiu privind efectele administrării intraperitoneale a tazobactamului sau a asocierii piperacilină/tazobactam asupra fertilității și a funcției generale de reproducere a raportat scăderea dimensiunilor puilor născuți și creșterea numărului de feteși cu întârzieri de osificare și modificări ale coastelor și toxicitatea maternă concomitentă. Fertilitatea generației F1 și dezvoltarea embrionară a generației F2 nu au fost afectate.

Studiile privind evaluarea teratogenității la șoareci și șobolani după administrarea intravenoasă de tazobactam sau asocierea piperacilină/tazobactam au demonstrat scăderi ușoare ale greutateii feteșilor la șobolani la doze toxice materne dar nu au evidențiat efecte teratogene.

Dezvoltarea peri/postnatală a fost afectată (scăderea greutateii puilor, creșterea numărului de pui născuți morți, creșterea mortalității puilor) în același timp cu toxicitatea maternă, după administrarea intraperitoneală a tazobactamului sau a asocierii piperacilină/tazobactam la șobolan.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nu există.

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

Ori de câte ori piperacilină/tazobactam este utilizat concomitent cu un alt antibiotic (de exemplu, aminoglicozide), medicamentele trebuie administrate separat. Amestecul *in vitro* dintre piperacilină/tazobactam și o aminoglicozidă poate determina o importantă inactivare a aminoglicozidei.

Piperacilină/tazobactam nu trebuie amestecat cu alte medicamente în seringă sau în flaconul de perfuzie, dacă compatibilitatea nu a fost stabilită.

Piperacilin/Tazobactam Kabi trebuie administrat printr-un set de perfuzare separat de alte medicamente, cu excepția cazurilor în care compatibilitatea a fost demonstrată.
Din cauza instabilității chimice, piperacilină/tazobactam nu trebuie utilizat în soluții care conțin hidrogenocarbonat de sodiu.

Soluția Ringer lactat (soluția Harmann) nu este compatibilă cu piperacilină/tazobactam.

Piperacilină/tazobactam nu trebuie adăugat la produse din sânge sau hidrolizate de albumină.

6.3 Perioada de valabilitate

Pulbere sterilă pentru soluție perfuzabilă, în ambalajul original: 3 ani.

Piperacilin/Tazobactam Kabi reconstituit/diluat: a fost demonstrată stabilitatea chimică și fizică în utilizare pentru 24 ore la 2°C-8°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat.
Dacă nu este utilizat imediat, responsabilitatea în ceea ce privește durata și condițiile de păstrare dinaintea utilizării revine utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să fie mai lungă de 24 ore la 2°C-8°C, cu excepția cazului în care reconstituirea/diluarea a fost efectuată în condiții controlate și validate.
Soluția neutilizată trebuie aruncată.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra flacoanele în cutie.

Pentru condițiile de păstrare după reconstituirea/diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Piperacilin/Tazobactam Kabi 2 g/0,25 g, pulbere pentru soluție perfuzabilă:
Flacon din sticlă incoloră (tip II) a 15 ml, închis cu dop din cauciuc clorobutilic
Mărimi de ambalaj: 1, 5 și 10 flacoane.
Flacon din sticlă incoloră (tip II) a 50 ml, închis cu dop din cauciuc clorobutilic
Mărimi de ambalaj: 1, 5 și 10 flacoane.

Piperacilin/Tazobactam Kabi 4 g/0,5 g, pulbere pentru soluție perfuzabilă:
Flacon din sticlă incoloră a (tip II) 50 ml, închis cu dop din cauciuc clorobutilic
Mărimi de ambalaj: 1, 5 și 10 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Reconstituirea și diluarea trebuie efectuate în condiții aseptice. Înainte administrării, soluția trebuie inspectată vizual în vederea identificării particulelor și a modificărilor de culoare. Soluția trebuie utilizată numai dacă este limpede și fără particule vizibile.

Administrare intravenoasă

Fiecare flacon trebuie reconstituit cu volumul de solvent prezentat în tabelul de mai jos, utilizând unul dintre solvenții compatibili pentru reconstituire. Se agită flaconul până când pulberea este dizolvată. Când agitarea este constantă, reconstituirea se produce, de regulă, în decurs de 5-10 minute (pentru detalii privind manipularea, vezi mai jos).

Conținutul flaconului	Volumul de solvent* care trebuie adăugat în flacon
2 g/0,25 g (2 g piperacilină și 0,25 g tazobactam)	10 ml
4 g/0,5 g (4 g piperacilină și 0,5 g tazobactam)	20 ml

*Solvenți compatibili pentru reconstituire:

- soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9 % (9 mg/ml);
- apă pentru preparate injectabile sterile. ⁽¹⁾

(1) Volumul maxim recomandat de apă pentru preparate injectabile sterile este de 50 ml pentru o doză.

Soluțiile reconstituite trebuie extrase din flacon cu ajutorul unei seringi. Când reconstituirea se efectuează conform instrucțiunilor, conținutul flaconului extras cu ajutorul seringii va furniza cantitatea de piperacilină și tazobactam specificată pe etichetă.

Soluțiile reconstituite pot fi diluate suplimentar până la volumul dorit (de exemplu, 50 ml până la 150 ml) cu unul din următorii solvenți compatibili:

- soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9% (9 mg/ml);
- glucoză 5%;
- dextran 6% în clorură de sodiu 0,9%.

Vezi pct. 6.2 pentru incompatibilități.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Numai pentru o singură utilizare. A se elimina orice soluție neutilizată.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. Fresenius Kabi România S.R.L.
 Strada Fânarului nr. 2A, 500464 Brașov, România
 Telefon: +40 (0)268 40 62 60
 Fax: +40 (0)268 40 62 63
 e-mail: office@fresenius-kabi.ro

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

6097/2014/01-02-03-04-05-06
 6098/2014/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Ianuarie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2016