

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Пиперацилин/Тазобактам Каби 4 g/0,5 g прах за инфузионен разтвор
Piperacillin/Tazobactam Kabi 4 g/0,5 g powder for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 4 g пиперацилин (*piperacillin*) (като натриева сол) и 0,5 g тазобактам (*tazobactam*) (като натриева сол).

Един флакон прах за инфузионен разтвор съдържа 9,7 mmol (224 mg) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор.
Бял до почти бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Пиперацилин/Тазобактам е показан за лечение на следните инфекции при възрастни и деца над 2-годишна възраст (вж. точки 4.2 и 5.1):

Възрастни и юноши

- Тежка пневмония, включително болнично-придобита и свързана с механична вентилация пневмония;
- Усложнени инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит);
- Усложнени интраабдоминални инфекции;
- Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани (включително инфектирано диабетно стъпало)

Лечение на пациенти с бактериемия, свързана с, или подозирана, че е свързана с някоя от изброените по-горе инфекции.

Пиперацилин/Тазобактам може да се прилага при пациенти с фебрилна неутропения, която би могла да се дължи на бактериална инфекция.

Забележка: Употребата за лечение на бактериемия причинена от широкоспектърни бета-лактамаза (ESBL) продуциращи *E.coli* и *K.pneumoniae* (нечувствителни към цефтриаксон), не се препоръчва при възрастни пациенти (виж точка 5.1).

Деца от 2 до 12-годишна възраст

- Усложнени интраабдоминални инфекции

Пиперацилин/Тазобактам може да се прилага при деца с фебрилна неутропения, която би могла да се дължи на бактериална инфекция.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20090266
Разрешение №	70081 07-10-2025
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/



Необходимо е да се вземат под внимание приетите ръководства за прилагане на антибактериални лекарствени продукти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозировката и честотата на прилагане на Пиперацилин/Тазобактам Каби зависят от тежестта и локализацията на инфекцията и очакваните патогени.

Възрастни и юноши

Инфекции

Обичайната доза е 4 g пиперацилин/0,5 g тазобактам, прилагана на всеки 8 часа.

При нозокомиална пневмония и бактериални инфекции при неутропенични пациенти препоръчителната доза е 4 g пиперацилин/0,5 g тазобактам, прилагана на всеки 6 часа. Тази терапевтична схема може да се прилага и при пациенти с други особено тежки инфекции.

В следната таблица са описани честотата и препоръчителната доза при възрастни и юноши по показание или състояние:

Терапевтична честота	Пиперацилин/Тазобактам Каби 4 g/0,5 g
На всеки 6 часа	Тежка пневмония
	Фебрилна неутропения при възрастни, която би могла да се дължи на бактериална инфекция.
На всеки 8 часа	Усложнени инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит)
	Усложнени интраабдоминални инфекции
	Инфекции на кожата и меките тъкани (включително инфектирано диабетно стъпало)

Пациенти с бъбречно увреждане

Необходимо е дозата за интравенозно приложение да се коригира според степента на увреждане на бъбречната функция, както следва (всеки пациент трябва да се мониторира внимателно за симптоми на медикаментозна токсичност; дозировката и интервалът на приложение на лекарствения продукт трябва да се коригират подходящо):

Креатининов клирънс (ml/min)	Пиперацилин/Тазобактам Каби (препоръчителна доза)
> 40	Не е необходима корекция на дозата
20-40	Максимална препоръчителна доза: 4 g/0,5 g на всеки 8 часа
< 20	Максимална препоръчителна доза: 4 g/0,5 g на всеки 12 часа

При пациенти на хемодиализа е необходимо въвеждането на една допълнителна доза от 2 g/0,25 g пиперацилин/тазобактам след всяка диализа, поради това, че при хемодиализата се отстраняват 30% - 50% пиперацилин за 4 часа.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Пациенти в старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата при пациенти в старческа възраст с нормална бъбречна функция или стойности на креатининовия клирънс над 40 ml/min.



Педиатрична популация (на възраст от 2 до 12 години)

Инфекции

В таблицата по-долу са представени честотата на приложение и дозата спрямо телесното тегло за педиатрични пациенти от 2 до 12 години в зависимост от показанието или състоянието:

Дозировка спрямо теглото и честота на приложение	Показание / състояние
80 mg пиперацилин/10 mg тазобактам на kg телесно тегло / всеки 6 часа	Неутропенични деца с треска, която може да се предизвика от бактериални инфекции*
100 mg пиперацилин/12,5 mg тазобактам на kg телесно тегло / всеки 8 часа	Усложнени интраабдоминални инфекции*

* Да не се превишава максимума от 4 g/0,5 g за доза в рамките на 30 минути.

Бъбречно увреждане

Необходимо е дозата за интравенозно приложение да се коригира според степента на увреждане на бъбречната функция, както следва (всеки пациент трябва да се мониторира внимателно за симптоми на лекарствена токсичност; дозата на лекарствения продукт и интервалът на приложение трябва да се коригират подходящо):

Креатининов клирънс (ml/min)	Пиперацилин/Тазобактам Каби (препоръчвана доза)
> 50	Не е необходима корекция на дозата
≤ 50	70 mg пиперацилин/8,75 mg тазобактам/kg на всеки 8 часа.

При деца на хемодиализа е необходимо въвеждането на една допълнителна доза от 40 mg пиперацилин/5 mg тазобактам/kg след всяка диализа.

Деца на възраст под 2 години

Безопасността и ефикасността на Пиперацилин/Тазобактам Каби при деца на възраст от 0-2 години не са установени.

Липсват данни от контролирани клинични проучвания.

Продължителност на лечението

Обичайната продължителност на лечението при повечето показания варира между 5-14 дни. Все пак продължителността на лечението трябва да зависи от тежестта на инфекцията, патогенните причинители и клиничния и микробиологичния ход на заболяването.

Начин на приложение

Пиперацилин/Тазобактам Каби 4 g/0,5 g се прилага чрез интравенозна инфузия (в продължение на 30 минути).

За указания относно разтварянето/разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества, към някое друго пеницилиново антибактериално средство или към някое от помощните вещества, изброени в т. 6.6.



Анамнеза за тежка алергична реакция към други бета-лактамни активни вещества (напр. цефалоспорин, монобактам или карбапенем).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При избора на пиперацилин/тазобактам за лечение на всеки пациент трябва да се прецени дали е подходящо прилагането на широкоспектърен полусинтетичен пеницилин, като се вземат под внимание фактори като тежестта на инфекцията и преобладаващата резистентност към други подходящи антибактериални продукти.

Преди започване на лечението с Пиперацилин/Тазобактам Каби трябва да се съберат подробни данни за предшестващи прояви на свръхчувствителност към пеницилини, други бета-лактамни продукти (напр. цефалоспорин, монобактам или карбапенем) и други алергени. При пациенти, лекувани с пеницилинови антибиотици, вкл. пиперацилин/тазобактам има съобщения за сериозни и понякога фатални (анафилактични/анафилактоидни реакции (вкл. шок)) реакции на свръхчувствителност. Такива реакции е по-вероятно да се появят при пациенти с данни за свръхчувствителност към множество алергени. При тежки реакции на свръхчувствителност, приложението на лекарството трябва да се преустанови и може да се наложи приложение на адреналин и други спешни мерки.

Лечението с Пиперацилин/Тазобактам Каби може да причини тежки кожни нежелани реакции, като синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми и остра екзантематозна пустулоза (виж точка 4.8). Ако пациентите развият кожен обрив, те трябва да се наблюдават внимателно, а приложението на Пиперацилин/Тазобактам се преустанови, ако лезиите прогресират.

Индуциран от антибиотик псевдомембранозен колит може да се прояви чрез тежка, персистираща диария, която може да бъде животозастрашаваща. Симптомите на псевдомембранозния колит може да се появят по време или след антибактериалното лечение. В такива случаи приемът на Пиперацилин/Тазобактам Каби трябва да се преустанови.

В резултат от лечението с Пиперацилин/Тазобактам Каби може да се появят резистентни микроорганизми, което може да причини суперинфекция.

При някои пациенти, приемащи бета-лактамни антибиотици, са наблюдавани кръвотечения. Тези прояви понякога са свързани с промени в коагулационните проби като време на съсирване, тромбоцитна агрегация и протромбиново време и е по-вероятно да се появят при пациенти с бъбречна недостатъчност. При поява на кръвене антибиотичното лечение трябва да се преустанови и да се предприемат подходящи мерки.

Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (HLH)

Докладвани са случаи на HLH при пациенти лекувани с пиперацилин/тазобактам, често след лечение продължило повече от 10 дни. HLH е животозастрашаващ синдром на патологично активиране на имунната система, който се характеризира с клинични признаци и симптоми на ексцесивно системно възпаление (напр. повишена температура, хепатоспленомегалия, хипертриглицеридемия, хилофибриногенемия, висок серумен феритин, цитопении и хемофагоцитоза). Пациентите, които развиват ранни прояви на патологична имунна активация, трябва незабавно да се оценят. Ако се установи диагноза HLH, лечението с пиперацилин/тазобактам трябва да се прекрати.

Левкопения и неутропения могат да се появят, особено при продължителна терапия. По тази причина трябва да се осъществява периодичен контрол на хемопоезата.

Както при лечението с други пеницилини, когато се приложат високи дози, особено при пациенти с увредена бъбречна функция, могат да се появят неврологични усложнения във формата на конвулсии. (виж точка 4.8.)



При пациенти с ниски резерви на калий или при лица, приемащи съпътстващи лекарствени продукти, които може да понижат нивата на калия, може да възникне хипокалемия. При тези пациенти може да е препоръчително да се провеждат периодични изследвания на серумните електролити.

Увреждане на бъбреците

Поради потенциалната си нефротоксичност (вижте точка 4.8), пиперацилин/тазобактам трябва да се прилага внимателно при пациенти с увреждане на бъбреците или пациенти на хемодиализа. Интравенозните дози и интервали на приложение трябва да се адаптират към степента на увреждане на функцията на бъбреците (вижте точка 4.2).

При вторичен анализ, използващ данни от голямо многоцентрово, рандомизирано-контролирано проучване, когато се изследва скоростта на гломерулната филтрация (GFR) след приложение на често използвани антибиотици при критично болни пациенти, употребата на пиперацилин/тазобактам се свързва с по-ниска честота на обратими GFR подобрения в сравнение с другите антибиотици. Този вторичен анализ заключава, че пиперацилин/тазобактам е причина за забавено възстановяване на бъбреците при тези пациенти.

Комбинираната употреба на пиперацилин/тазобактам и ванкомицин може да бъде свързана с повишена честота на остро бъбречно увреждане (виж точка 4.5)

Пиперацилин/Тазобактам Каби 4 g / 0,5 g:

Този лекарствен продукт съдържа 224 mg натрий на флакон, което е еквивалентно на 11,2% от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Това трябва да се има предвид за пациенти на диета с ниско съдържание на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Недеполяризиращи миорелаксанти

При едновременна употреба на пиперацилин с векуроний се удължава невромускулната блокада, предизвикана от векуроний. Очаква се, поради сходния им механизъм на действие, невромускулната блокада, предизвикана от който и да е недеполяризиращ миорелаксант, може да се удължи в присъствие на пиперацилин.

Антикоагуланти

При съпътстваща употреба с хепарин, перорални антикоагуланти и други продукти, оказващи влияние върху системата на кръвосъсирване, вкл. тромбоцитната функция, трябва по-често да се правят коагулационни изследвания и да се следят редовно резултатите.

Метотрексат

Пиперацилин може да намали екскрецията на метотрексат. Следователно е необходимо мониториране на серумните нива на метотрексат, за да се избегнат прояви на лекарствена токсичност.

Пробенецид

Както и при други пеницилини, едновременното употреба на пробенецид и продукт, съдържащ пиперацилин/тазобактам предизвиква удължаване на плазмения полуживот, намаляване на бъбречния клирънс, както на пиперацилин, така и на тазобактам. Екскрецията на това, пиковите плазмени концентрации и на двете лекарства не се променят.

Аминогликозиди



Пиперацилин, самостоятелно или с тазобактам, не повлиява значително фармакокинетиката на тобрамицин при лица с нормална бъбречна функция и леко или умерено бъбречно увреждане. Фармакокинетиката на пиперацилин, тазобактам и метаболит M1 също не се променя значително в резултат от прилагането на тобрамицин.

При пациенти с тежко бъбречно увреждане се наблюдава инактивиране на тобрамицин и гентамицин от пиперацилин.

За информация, свързана с прилагането на пиперацилин/тазобактам с аминогликозиди, вижте точка 6.2 и 6.6.

Ванкомицин

Проучвания установяват повишена честота на остро бъбречно увреждане при пациенти, приемащи едновременно пиперацилин/тазобактам и ванкомицин, в сравнение с ванкомицин самостоятелно (виж точка 4.4).

При някои от тези проучвания се съобщава, че взаимодействието зависи от дозата на ванкомицин.

Не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия между пиперацилин/тазобактам и ванкомицин.

Ефекти върху лабораторните изследвания

Както при останалите пеницилини, използването на не-ензимни методи може да доведе до фалшиво-положителна реакция за наличие на глюкоза в урината. Поради това, по време на лечението с Пиперацилин/Тазобактам Каби се изисква употреба на ензимни тестове при измерване на глюкозата в урината.

При редица химични методи за измерване на съдържанието на протеини в урината може да се получат фалшиво-положителни резултати. Методите, основаващи се на тест-ленти, не се повлияват.

Директният тест на Coombs може да бъде положителен.

Известни са случаи на фалшиво-положителни резултати при използването на Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA тест при пациенти, приемащи Пиперацилин/Тазобактам Каби. Съобщава се за кръстосани реакции с не-*Aspergillus* полизахариди и полифуранози с теста Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA.

Положителните резултати от горните изследвания при пациенти, приемащи Пиперацилин/Тазобактам Каби, трябва да бъдат потвърдени чрез други диагностични методи.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни или има само ограничени данни за приложението на Пиперацилин/Тазобактам Каби при бременни жени.

Проучванията при животни показват токсичност на развитието, но няма данни за тератогенност при токсични за майката дози (вж. точка 5.3).

Пиперацилин и тазобактам преминават през плацентата. Пиперацилин/тазобактам трябва да се прилага по време на бременност само при категорични показания, т.е. само когато очакваната терапевтична полза значително надвишава евентуалните рискове за бременната жена и плода.

Кърмене



Пиперацилин се екскретира в ниски концентрации в кърмата при човека. Концентрациите на тазобактам в човешката кърма не са проучвани. Жени, които кърмят, трябва да бъдат лекувани само когато очакваната полза надвишава евентуалните рискове за жената и детето.

Фертилитет

Проучване върху фертилитета при плъхове не установява ефекти върху фертилитета и чифтосването след интраперитонеално приложение на тазобактам или комбинацията пиперацилин/тазобактам (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваната нежелана реакция, е диария (наблюдавана при 1 до 10 пациенти).

От най-сериозните нежелани реакции, псевдомембранен колит и токсична епидермална некролиза, се наблюдават при 1 до 10 на 10 000 пациенти. Честотите за панцитопения, анафилактичен шок и синдром на Stevens-Johnson не могат да бъдат определени от наличните в момента данни.

В таблицата по-долу нежеланите лекарствени реакции са описани по системо-органен клас и съгласно предпочитания термин по MedDRA. Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени по ред на намаляваща сериозност.

Системо-органен клас	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфекстации		кандида инфекция*		псевдомембра нен колит	
Нарушения на кръвта и лимфната система		тромбоцитопен ия, анемия*,	левкопения,	агранулоцитоз а	панцитопения*, неутропения, хемолитична анемия*, еозинофилия*, тромбоцитоза*
Нарушения на имунната система					анафилактичен шок*, анафилактичен шок*, анафилactoидна реакция*, анафилактична реакция*, свръхчувствителн ост*
Нарушения на метаболизма и храненето			хипокалиеми я		
Психични		безсъние			блудливост*



нарушения					
Нарушения на нервната система		главоболие	припадък*		
Съдови нарушения			хипотония, тромбофлебит, флебит, зачервяване		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				епистаксис	еозинофилна пневмония
Стомашно-чревни нарушения	диария	абдоминална болка, повръщане, констипация, гадене, диспепсия		стоматит	
Хепато-билиарни нарушения					Хепатит *, жълтеница,
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		обрив, пруритус	еритема мултиформе*, уртикария, макулопапулозен обрив*	токсична епидермална некролиза*	синдром на Stevens-Johnson*, ексфолиативен дерматит, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)*, остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)*, булозен дерматит, пурпура
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			артралгия, миалгия		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища					бъбречна недостатъчност, тубулоинтерстициален нефрит*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		пирексия, реакция на мястото на инжектиране	втрисане		
Изследвания		повишени нива на аланин аминотрансфер	понижени кръвни нива на глюкоза,		уълъжени нива на кръвене, повишени нива на



		аза, повишени нива на аспартат аминотрансфераза, понижени нива на общ белтък в кръвта, понижени нива на албумин в кръвта, положителен директен тест на Coombs, повишени нива на креатинин в кръвта, повишени нива на алкална фосфатаза в кръвта, повишени стойности на урея в кръвта, удължено активирано парциално тромбoplastиново време	повишени нива на билирубин в кръвта, удължено протромбиново време		гама-глутамилтрансфераза
--	--	--	---	--	--------------------------

*Нежелана реакция установена в постмаркетингови данни.

Терапията с пиперацилин се свързва с повишена честота на фебрилни състояния и обриви при пациенти с кистична фиброза.

Ефекти на бета-лактамния клас антибиотици

Бета-лактамните антибиотици, включително пиперацилин/тазобактам, могат да доведат до прояви на енцефалопатия и конвулсии (виж точка 4.4)

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване посочена в Приложение V:

Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ)

ул. Дамян Груев № 8,
1303, гр. София, България
тел.: +359 2 8903 417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Съществуват постмаркетингови съобщения за предозиране с пиперацилин/тазобактам. По-голямата част от тези събития вкл. гадене, повръщане и диария са наблюдавани и при обичайните препоръчвани дози. При пациенти, получили по-висока от препоръчаната доза



интравенозно, може да се наблюдава невромускулна възбудимост или гърчове (особено в случаите на бъбречна недостатъчност).

Лечение

В случай на предозиране, лечението с пиперацилин/тазобактам трябва да бъде прекратено. Няма познат специфичен антидот.

Лечението трябва да бъде поддържащо и симптоматично, в зависимост от клиничното състояние на пациента.

Повишените серумни концентрации на пиперацилин или тазобактам могат да бъдат редуцирани чрез хемодиализа (вж. точка 4.4.).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антибактериални средства за системно приложение, комбинации на пеницилини, вкл. бета-лактамазни инхибитори; АТС код: J01CR05

Механизъм на действие

Пиперацилин е широкоспектърен, полусинтетичен пеницилин, който проявява бактерицидното си действие посредством инхибиране на синтеза на клетъчния септум и клетъчната стена.

Тазобактам представлява бета-лактам, структурно сходен с пеницилините и е инхибитор на множество бета-лактамази, които обикновено обуславят наличието на резистентност към пеницилини и цефалоспорини, но не инхибира AmpC ензимите или метало бета-лактамазите. Тазобактам разширява антибиотичния спектър на пиперацилин, като обхваща и голям брой бета-лактамаза продуциращи бактерии, които са придобили резистентност само към пиперацилин.

Връзка фармакокинетика/фармакодинамика

Смята се, че основният определящ фармакодинамичен показател на ефикасността на пиперацилин е времето над минималната инхибираща концентрация ($T > MIC$).

Механизъм на резистентност

Двата основни механизма на резистентност към пиперацилин/тазобактам са:

- Инактивиране на пиперацилиновия компонент от тези бета-лактамази, които не се инхибират от тазобактам: бета-лактамазите от молекулен клас В, С и D. В допълнение, тазобактам не осигурява защита срещу широкоспектърните бета-лактамази на действие (ESBLs) в ензимните групи от молекулен клас А и D.
- Изменение в пеницилин-свързващите протеини (PBPs), което има като резултат намаляване на афинитета на пиперацилин към таргетните молекули в бактериите.

Като допълнение, изменения в пермеабилитета на бактериалната мембрана или експресиите на еферентната помпа за множество лекарства могат да причинят или да допринесат за бактериалната резистентност към пиперацилин/тазобактам, особено при Грам-отрицателни бактерии.

Гранични стойности (Breakpoints)



EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) гранични стойности за МИК (MIC breakpoints) за пиперацилин/тазобактам (2020-01-01, v 10).
За целта на изпитванията за чувствителност, концентрацията на тазобактам е фиксирана на 4 mg/l

Патоген	Видово-зависими гранични стойности (S/R>), mg/l за пиперацилин
<i>Enterobacterales</i> (преди <i>Enterobacteriaceae</i>)	8/16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<0,001/16 ¹
<i>Staphylococcus species</i>	-2
<i>Enterococcus species</i>	-3
<i>Streptococcus group A, B, C, и G</i>	-4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-5
Viridans група streptococci	-6
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25/0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	-7
Грам-положителни анаероби (изключение <i>Clostridioides difficile</i>)	8/16
Грам-отрицателни анаероби	8/16
Не-видово-зависими (ФК/ФД) критични точки	4/16

¹ За някои вещества EUCAST представя критични точки, които категоризират организмите от див-тип (това са организми без фенотипно откриваеми механизми за придобита резистентност към вещество) като „Чувствителни при повишена експозиция (I)“ вместо „Чувствителни при стандартен дозов режим (S)“. Чувствителните критични точки за тези комбинации от организми и вещество са изведени произволно, извън скалата критични точки са $S \leq 0,001$ mg/l.

² Повечето стафилококи са пеницилазо-продуциращи и някои са метицилин-резистентни. Двата механизма определят резистентност към бензилпеницилин, феноксиметилпеницилин, ампицилин, амоксицилин, пиперацилин и тикарцилин. Стафилококи, които показват чувствителност към бензилпеницилин и цефокситин могат да се докладват като чувствителни към всички пеницилини. Стафилококи, които показват резистентност към бензилпеницилин, но са чувствителни към цефокситин, са чувствителни към комбинации с бета-лактамазен инхибитор, изоксазолилпеницилини (оксацилин, флоксацилин, диклоксацилин и флуфлоксацилин) и нафцилин. За вещества приемани орално трябва да се цели достигане на достатъчна експозиция на мястото на инфекцията. Стафилококи, показващи резистентност към цефокситин са резистентни към всички пеницилини. Ампицилин-чувствителни *S. saprophyticus* са *mecA*-отрицателни и чувствителни към ампицилин, амоксицилин и пиперацилин (без или с бета-лактамазен инхибитор).

³ Може да се заключи, че чувствителността към ампицилин, амоксицилин и пиперацилин (с или без бета-лактамазен инхибитор) се основава на ампицилин. Резистентността към ампицилин е нечеста при *E. faecalis* (подтвърдена чрез МИК), но е честа при *E. faecium*.

⁴ Може да се заключи, че чувствителността на *Streptococcus* групи A, B, C и G към пеницилини се основава на бензилпеницилиновата чувствителност с изключение на феноксиметилпеницилин и изоксазолилпеницилини от *Streptococcus* група B. *Streptococcus* групи A, B, C и G не произвеждат бета-лактамаза. Включването на бета-лактамазен инхибитор не добавя клинично предимство.

⁵ Диагностичен тест с дискове с оксацилин 1 µg или МИК тест за бензилпеницилин се използва за изключване на механизми за бета-лактамна резистентност. Когато резултатът е отрицателен (инхибирана зона на оксацилин ≥ 20 mm, или МИК за бензилпеницилин $\leq 0,06$ mg/l) всички бета-лактамазни антибиотици, за които са налични клинични критични точки, включително и тези с „Забележка“ могат да се съобщат като чувствителни без последващо тестване, с изключение на цефаклор, който в случай на съобщаване, трябва да бъде като „Чувствителен при повишена експозиция (I)“. *Streptococcus pneumoniae* не произвеждат бета-лактамаза. Включването на бета-лактамазен инхибитор не добавя клинично предимство. Може да се заключи, че чувствителността се основава на ампицилин (МИК или диаметър на зоната).

⁶ За изолати чувствителни към бензилпеницилин, може да се заключи, че чувствителността се основава на бензилпеницилин или ампицилин. За изолати резистентни на бензилпеницилин, чувствителността може да се основава на ампицилин.

⁷ Може да се заключи, че чувствителността се основава на амоксицилин-клавуланова киселина.



Чувствителност

Честотата на придобитата резистентност може да варира географски и във времето за определени видове и е желателно да има локална информация за резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост трябва да се търси съвета на експерт, когато локалната честота на резистентност е такава, че ползата от лекарството при поне някои видове инфекции, е под въпрос.

Групиране на съответните видове според чувствителността към пиперацилин/тазобактам
ВИДОВЕ, КОИТО ОБИЧАЙНО СА ЧУВСТВИТЕЛНИ
<u>Аеробни Грам-положителни микроорганизми</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (само ампицилин- или пеницилин-чувствителни изолати) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , (само метицилин-чувствителни изолати) <i>Staphylococcus species</i> , коагулазо- отрицателни, (само метицилин-чувствителни изолати) <i>Streptococcus agalactiae</i> (група В streptococci) [†] <i>Streptococcus pyogenes</i> (група А streptococci)
<u>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Анаеробни Грам-положителни микроорганизми</u> <i>Clostridium species</i> <i>Eubacterium species</i> Анаеробни Грам-положителни коки ^{††}
<u>Анаеробни Грам-отрицателни микроорганизми</u> <i>Bacteroides fragilis</i> група <i>Fusobacterium species</i> <i>Porphyromonas species</i> <i>Prevotella species</i>
ВИДОВЕ, ПРИ КОИТО ПРИДОБИТАТА РЕЗИСТЕНТНОСТ МОЖЕ ДА Е ПРОБЛЕМ
<u>Аеробни Грам-положителни микроорганизми</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> [†] <i>Streptococcus viridans</i> група [†]
<u>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter species</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumonia</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia species</i>
МИКРООРГАНИЗМИ С ПРИСЪЩА РЕЗИСТЕНТНОСТ
<u>Аеробни Грам-положителни микроорганизми</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</u>



<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella species</i> <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Други микроорганизми</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i>
†Стрептококите не са β-лактамазо-продуциращи бактерии; резистентността при тези организми се дължи на изменение в пеницилин-свързващите протеини (PBPs) и следователно чувствителните изолати са чувствителни към пиперацилин самостоятелно прилаган. Пеницилинова резистентност не е докладвана при <i>S.pyogenes</i>. †† Включително <i>Anaerococcus</i>, <i>Fingoldia</i>, <i>Parymonas</i>, <i>Peptoniphilus</i> и <i>Peptostreptococcus</i> spp.

Merino изпитване (сепсис причинен от ESBL причинители)

В проспективно, рандомизирано, паралелно-групово, клинично изпитване за съпоставимост (тоест базирано на *in vitro* потвърдена чувствителност) при лечение с пиперацилин/тазобактам, сравнено с меропенем, не показва по-малка ефикасност за 30-дневната смъртност при възрастни пациенти със сепсис причинен от нечувствителни към цефтриаксон *E.coli* и *K.pneumoniae*.

Общо 23 от 187 пациенти (12,3%) рандомизирани на пиперацилин/тазобактам постигат първичния резултат цел относно 30-дневната смъртност сравнено с 7 от 191 пациенти (3,7%) рандомизирани на меропенем (разлика в риска, 8,6% [едностранен 97,5% CI - ∞ до 14,5%]; P=0,90 за съпоставимост). Разликата не постига коефициента за съпоставимост от 5%.

Ефектите са обобщени с анализ на популацията от протокола, като 18 от 170 пациенти (10,6%) постигат първичния резултат в групата на пациентите с пиперацилин/тазобактам сравнено с 7 от 186 пациенти (3,8%) в групата на меропенем (разлика в риска от 6,8% [едностранен 97,5% CI, - ∞ до 12,8%]; P=0,76 за съпоставимост).

Клиничната и микробиологичната оценки (вторични резултати) към ден 4 се наблюдават при 121 от 177 пациенти (68,4%) в групата с пиперацилин/тазобактам сравнено с 138 от 185 пациенти (74,6%) от рандомизираните с меропенем (разлика в риска 6,2% [95% CI – 15,5 до 3,1%]; P = 0,19). За вторичните резултати, статистическите тестове са с два критерия, с P < 0,05, като са сметени за значителни.

В това изпитване, между двете групи е открит дисбаланс в смъртността. Предполага се, че смъртните случаи появили се в групата на пациентите с пиперацилин/тазобактам, са свързани със съпътстващи заболявания, отколкото от съпътстващата инфекция.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Пиковите концентрации на пиперацилин и тазобактам след прилагане на 4 g / 0,5 g интравенозна инфузия в продължение на повече от 30 минути са съответно 298 µg/ml и 34 µg/ml.

Разпределение

Пиперацилин и тазобактам са свързани с плазмените протеини около 30%. Свързването на протеините и на пиперацилин и на тазобактам не се повлиява от взаимното им присъствие. Степента на свързване с протеините на метаболита на тазобактам е пренебрежима.

Пиперацилин /тазобактам се разпределят в значителна степен в тъканите и телесните течности, включително чревната лигавица, жлъчния мехур, белите дробове, жлъчката и кожата. Средните тъканни концентрации обикновено са между 50 и 100% от плазмените. Като и при



другите пеницилини, разпределението в гръбначно-мозъчната течност е ниско при пациенти с невъзпалени менинги.

Биотрансформация

Пиперацилин се метаболизира до слабо microbiологично активния дезетил метаболит. Тазобактам се метаболизира до един метаболит, който е неактивен в microbiологично отношение.

Елиминиране

Пиперацилин и тазобактам се елиминират през бъбреците посредством гломерулна филтрация и тубулна секреция.

Пиперацилин се екскретира бързо в непроменен вид като в урината се откриват 68% от приложената доза. Тазобактам и неговият метаболит се елиминират главно чрез бъбречна екскреция, като 80% от дозата се отделя в непроменен вид, а останалата част – под формата на единствен метаболит. Пиперацилин, тазобактам и дезетилпиперацилин се отделят и в жлъчката.

При здрави лица плазменият полуживот на пиперацилин /тазобактам, след приложение на еднократни или многократни дози, се движи в рамките на 0,7 – 1,2 часа. Тези стойности не се влияят от големината на дозата или продължителността на инфузията. Елиминационният полуживот на пиперацилин и тазобактам се увеличава с намаляването на бъбречния клирънс.

Няма значими промени във фармакокинетиката на пиперацилин под влияние на тазобактам. Пиперацилин изглежда в малка степен понижава клирънса на тазобактам.

Специални популации

Полуживотът на пиперацилин и тазобактам се повишава приблизително с 25% и съответно 18% при пациенти с чернодробна цироза в сравнение със здрави хора.

Полуживотът на пиперацилин и тазобактам се удължава с понижаване на креатининовия клирънс. Удължаването е двукратно и съответно четирикратно по-високо за пиперацилин и тазобактам при креатининов клирънс под 20 ml/min в сравнение със стойностите при пациенти с нормална бъбречна функция.

Хемодиализата елиминира от 30% до 50% от пиперацилин /тазобактам и допълнително 5% от дозата на тазобактам като негов метаболит. Перитонеалната диализа елиминира приблизително 6% от дозата на пиперацилин и 21% от тазобактам, респективно, като до 18% от приетата доза тазобактам се елиминира като негов метаболит.

Педиатрична популация

При популационен фармакокинетичен анализ установеният клирънс при пациенти на възраст от 9 месеца до 12 години е сравним с този при възрастни с популационна средна стойност (SE) от 5,64 (0,34) ml/min/kg. Клирънсът на пиперацилина при педиатрични пациенти на възраст от 2 до 9 месеца е оценен на 80%. Средната стойност (SE) в популацията на обема на разпределение на пиперацилин е 0,243 (0,011) l/kg и не зависи от възрастта.

Пациенти в старческа възраст

Средният плазмен полуживот на пиперацилин и тазобактам е с 32% и съответно 85% по-дълъг при пациенти в старческа възраст в сравнение с по-млади лица. Тази разлика може да се дължи на възрастови промени в креатининовия клирънс.

Раса



Не е наблюдавана разлика във фармакокинетиката на пиперацилин или тазобактам при здрави доброволци от азиатската раса (n=9) и бялата раса (n=9), получавали еднократни дози от 4 g / 0,5 g.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за токсичност при многократно прилагане и за генотоксичност. С пиперацилин/тазобактам не са провеждани изпитвания за карциногенен потенциал.

В резултат от проучване върху фертилитета и репродуктивните функции при плъхове чрез интраперитонеално приложение на тазобактам или комбинацията пиперацилин/тазобактам се съобщава за намаляване на броя на потомството, както и за повишен брой фетуси със забавена осификация и промени в ребрата едновременно с токсичност в майчиния организъм. Фертилитетът при първото поколение и ембрионалното развитие при второто поколение не са нарушени.

Проучванията за тератогенност след интравенозно приложение на тазобактам или комбинацията пиперацилин/тазобактам в дози, токсични за майката, при мишки и плъхове има като резултат слабо понижаване в теглото на фетусите, без да са налице тератогенни ефекти.

Пери/постнаталното развитие е било увредено след интраперитонеално приложение на тазобактам или комбинацията пиперацилин/тазобактам при плъхове (понижено тегло на новородените, по-голям брой мъртвородени, повишена смъртност в потомството).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Няма.

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти с изключение на посочените в точка 6.6.

При едновременна употреба на пиперацилин/тазобактам с друг антибиотик (напр. аминогликозиди), лекарствените продукти трябва да се въвеждат поотделно. Смесването на пиперацилин/тазобактам с аминогликозиди *in vitro* може да доведе до значително инактивиране на аминогликозидите.

Пиперацилин/тазобактам не трябва да се смесва с други лекарствени продукти в спринцовка или инфузионна банка, тъй като липсват данни за тяхната съвместимост.

Пиперацилин/Тазобактам Каби трябва да се въвежда през самостоятелна интравенозна система отделно от всякакви други лекарствени продукти, освен ако не е налице доказана съвместимост.

Поради химическа нестабилност, пиперацилин/тазобактам не трябва да се прилага с разтвори, съдържащи натриев бикарбонат.

Разтвор на Рингер Лактат (Разтвор на Хартман) не е съвместим с пиперацилин/тазобактам.

Пиперацилин/тазобактам не трябва да се добавя към кръвни продукти или ароматизирани хидролизати.



6.3 Срок на годност

Стерилен прах за инжекции в търговска опаковка: 3 години.

Реконституиран/разреден Пиперацилин/Тазобактам Каби: доказана е химическа и физическа стабилност до 24 часа при 2-8 °C.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага.

Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече от 24 часа при 2-8 °C, освен ако реконституирането/разреждането не са извършени при спазване на контролирани и валидирани условия.

Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25 °C.

Съхранявайте флаконите във вторичната картонена опаковка.

За условията на съхранение след разтваряне/разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

Безцветен стъклен флакон (тип II) от 50 ml, затворен с халобутилова гумена запушалка.

Опаковки от 1, 5 и 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Реконституирането и разреждането трябва да бъде направено при асептични условия. Разтворът трябва да се провери за видими частици и промяна на цвета преди прилагане. Разтворът трябва да се прилага само ако е бистър и без видими частици.

Интравенозна употреба

Реконституирайте всеки флакон със съответното количество разтворител, посочено в таблицата по-долу, като използвате един от съвместимите разтворители. Разклатете до пълно разтваряне на продукта. При постоянно разклащане, в повечето случаи реконституирането става между 5 и 10 минути (за подробни указания, вижте приложената таблица).

Количество във флакона	Обем на разтворителя* за добавяне във флакона
4 g /0,5 g (4 g пиперацилин и 0,5 g тазобактам)	20 ml

*Съвместими разтворители за реконституиране:

- 0,9% (9 mg/ml) натриев хлорид инжекционен разтвор
- Стерилна вода за инжекции ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Максималният препоръчван обем на стерилна вода за инжекции за доза е 50 ml.

Реконституираният разтвор трябва да бъде изтеглен от флакона със спринцовка. При реконституиране според указанията, съдържанието на флакона, изтеглено със спринцовка, съдържа обявеното количество пиперацилин и тазобактам.

Реконституираният разтвор може да се разреди допълнително до желаня обем (максимум до 150 ml) с един от следните съвместими разтворители:

- 0,9% (9 mg/ml) натриев хлорид инжекционен разтвор



- Глюкоза 5%
- Декстран 6% в 0,9% натриев хлорид

Виж точка 6.2 за несъвместимости.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Само за еднократна употреба. Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Fresenius Kabi d.o.o.
Radnicka Cesta 37a, 10 000 Zagreb
Хърватия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен № 20090266

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 04 юни 2009 г.
Дата на последно подновяване: 02 септември 2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

