

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Пиперацилин/Тазобактам Панфарма 4 g/0,5 g прах за инжекционен разтвор
Piperacillin/Tazobactam Panpharma 4 g/0,5 g powder for solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа:

4 g пиперацилин под формата на пиперацилин натрий (*piperacillin sodium*)
0,5 g тазобактам под формата на тазобактам натрий (*tazobactam sodium*)

Помощни вещества с известно действие: Всеки флакон Пиперацилин/Тазобактам Панфарма 4 g/0,5 g съдържа 9,38 mmol (216 mg) натрий.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор, с бял или белезникав цвят.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Пиперацилин/тазобактам 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 придобита в болница пневмония и вентилационна пневмония;
- Усложнени инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит);
- Усложнени интраабдоминални инфекции;
- Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани (включително инфекции при диабетно стъпало).

Лечение на пациенти с бактериемия, която възниква във връзка с или се предполага, че е свързана с някоя от изброените по-горе инфекции.

Пиперацилин/Тазобактам Панфарма може да се използва за лечение на неутропенични пациенти с треска, за която се подозира, че се дължи на бактериална инфекция.

Забележка: Употребата при бактериемия, причинена от *E. coli* и *K. pneumoniae*, произвеждащи удължена бета-лактамаза (ESBL) (нечувствителни към цефтриаксон), не се препоръчва при възрастни пациенти, вижте точка 5.1.

Деца на възраст от 2 до 12 години

- Усложнени интраабдоминални инфекции

Пиперацилин/тазобактам може да се използва при лечение на деца с неутропения и треска, за която се предполага, че е резултат от бактериална инфекция.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20110077
Разрешение №	
BG/MA/MP -	21708 / 15-04-2026
Одобрение №	/



Трябва да се вземат предвид и официалните насоки за правилна употреба на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата и честотата на приложение на Пиперацилин/Тазобактам Панфарма зависят от тежестта и локализацията на инфекцията, както и от очакваните патогенни причинители.

Възрастни и юноши

Инфекции

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

При нозокомнална пневмония и бактериални инфекции при неутропенични пациенти, препоръчителната доза е 4 g пиперацилин/0,5 g тазобактам, приложена на всеки 6 часа. Този режим на дозиране може да се приложи и за лечение на пациенти с други от показаните инфекции, когато са с особена тежест.

Следната таблица обобщава честотата на приложение и препоръчителната доза за възрастни и юноши в зависимост от показание или състояние:

Честота на приложение	Пиперацилин/тазобактам 4 g/0,5 g
На всеки 6 часа	Тежка пневмония
	Неутропенични възрастни пациенти с треска, за която се предполага, че е резултат от бактериална инфекция.
На всеки 8 часа	Усложнени инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит)
	Усложнени интраабдоминални инфекции
	Инфекции на кожата и меките тъкани (включително инфекции при диабетно стъпало)

Пациенти с увреждане на бъбречната функция

Интравенозната доза трябва да се коригира в зависимост от степента на конкретното бъбречно увреждане, както следва (всеки пациент трябва да бъде внимателно наблюдаван за прояви на токсичност на активната съставка; дозата на лекарствения продукт и интервалът на приложение трябва да се коригират съответно):

Креатининов клирънс (ml/min)	Пиперацилин/тазобактам (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, след всеки диализен период трябва да се приложи една допълнителна доза пиперацилин/тазобактам 2 g/0,25 g, поради това, че при хемодиализа се отстраняват 30% до 50% от пиперацилина за 4 часа.

Пациенти с увреждане на чернодробната функция

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 (от 2 до 12 години)

Инфекции

Следната таблица обобщава честотата на приложение и дозата според телесното тегло за педиатрични пациенти на възраст 2-12 години по показания или състояние:

Доза според теглото и честота на приложение	Показания/състояние
80 mg пиперацилин / 10 mg тазобактам на kg телесно тегло / на всеки 6 часа	Деца с неутропения и треска, за която се предполага, че е резултат от бактериални инфекции*
100 mg пиперацилин / 12.5 mg тазобактам на kg телесно тегло / на всеки 8 часа	Усложнени интраабдоминални инфекции

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

Пациенти с бъбречно увреждане

Интравенозната доза трябва да се коригира според степента на действителното бъбречно увреждане, както следва (всеки пациент трябва да се наблюдава внимателно за признаци на токсичност на активната съставка; дозата на лекарствения продукт и интервалът трябва да се коригират съответно):

Креатининов клирънс (ml/min)	Показания/състояние
> 50	Не е необходима корекция на дозата.
≤ 50	70 mg пиперацилин/8,75 mg тазобактам/kg на всеки 8 часа

За деца на хемодиализа, след всеки диализен период трябва да се приложи една допълнителна доза от 40 mg пиперацилин / 5 mg тазобактам / kg.

Употреба при деца на възраст под 2 години

Безопасността и ефикасността на пиперацилин/тазобактам при деца на възраст от 0 до 2 години не са установени.

Няма данни от контролирани клинични изпитвания.

Продължителност на лечението

Обичайната продължителност на лечението за повечето показания е в рамките на 5-14 дни. Продължителността на лечението обаче трябва се определя от тежестта на инфекцията, вида на патогена(ите) и клиничното и микробиологичното подобрене на пациента.

Начин на приложение

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

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

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества, към друго пеницилиново антибактериално средство или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1

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



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Изборът на пиперацилин/тазобактам за лечение на всеки отделен пациент трябва да вземе предвид целесъобразността на използването на широкоспектърен полусинтетичен пеницилин въз основа на фактори като тежестта на инфекцията и разпространението на резистентност на други подходящи антибактериални средства.

Преди започване на терапия с пиперацилин/тазобактам, трябва да се направи внимателно проучване относно предишни реакции на свръхчувствителност към пеницилини, други бета-лактами (напр. цефалоспорини, монобактами, карбапенеми) и други алергени. Съобщава се за сериозни и понякога фатални реакции на свръхчувствителност (анафилактични/анафилктоидни [включително шок]) при пациенти, получаващи терапия с пеницилинови антибиотици, включително пиперацилин/тазобактам. Такива реакции е по-вероятно да настъпят при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към множество алергени. Сериозните реакции на свръхчувствителност изискват прекратяване на приема на антибиотика и може да се наложи приложение на епинефрин и други спешни мерки.

Има съобщения за реакции на свръхчувствителност, които са прогресирали до синдром на Кунис (остър алергичен коронарен артериостазъм, който може да доведе до миокарден инфаркт, вижте точка 4.8).

Пиперацилин/Тазобактам Панфарма може да причини тежки кожни нежелани реакции, като синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми и остра генерализирана екзантематозна пустулоза (вижте точка 4.8). Ако пациентите развият кожен обрив, те трябва да бъдат внимателно мониторирани и приложението на Пиперацилин/Тазобактам Панфарма трябва да бъде преустановено, ако лезиите се задълбочат.

Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (HLH): Съобщавани са случаи на HLH при пациенти, лекувани с пиперацилин/тазобактам, често след лечение, продължило повече от 10 дни. HLH е животозастрашаващ синдром на патологична имунна активация, характеризира се с клинични признаци и симптоми на прекомерно системно възпаление (напр. треска, хепатоспленомегалия, хипертриглицеридемия, хилофибриногенемия, висок серумен феритин, цитопения и хемофагоцитоза). Пациентите, които развият ранни прояви на патологична имунна активация, трябва да бъдат незабавно прегледани. Ако се установи диагноза HLH, лечението с пиперацилин/тазобактам трябва да се прекрати.

Съобщава се за рабдомиолиза при употреба на Пиперацилин/Тазобактам Панфарма. Ако се наблюдават признаци или симптоми на рабдомиолиза, приемът на Пиперацилин/Тазобактам Панфарма трябва да се прекрати и да се започне подходяща терапия.

Псевдомембранозен колит, индуциран от антибиотици, може да се прояви с тежка, персистираща диария, която може да бъде животозастрашаваща. Симптомите на псевдомембранозен колит могат да се появят по време на или след антибактериално лечение. В тези случаи приложението на пиперацилин/тазобактам трябва да се преустанови.

Терапията с пиперацилин/тазобактам може да доведе до появата на резистентни микроорганизми, което може да причини суперинфекции.

При някои пациенти, приемащи бета-лактамени антибиотици, са се наблюдавали прояви на кръвотечение. Тези реакции понякога са били свързани с аномалии в коагулационните тестове, като време на съсирване, тромбоцитна агрегация и протромбиново време, и е по-вероятно да се появят при пациенти с бъбречна недостатъчност. Ако се появят прояви на кръвене, антибиотичното лечение трябва да се преустанови и да се започне подходяща терапия.

Могат да се появят левкопения и неутропения, особено при продължителна терапия, поради което е необходим периодичен контрол на хемопоезата.



Както при лечение с други пеницилини, при прилагане на високи дози могат да се появят неврологични усложнения под формата на конвулсии (гърчове), особено при пациенти с нарушена бъбречна функция (вж. точка 4.8).

Този лекарствен продукт съдържа 216 mg натрий във всеки флакон, които са еквивалентни на 10,8% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Това трябва да се вземе предвид при пациенти, които са на диета с контролиран прием на натрий.

Хипокалиемия може да възникне при пациенти с ниски стойности на калий или при такива, получаващи съвместно лечение с лекарствени продукти, които могат да понижат нивата на калий. При такива пациенти може да се препоръча периодичен контрол на електролитите.

Бъбречно увреждане

Пиперацилин/тазобактам трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с бъбречно увреждане или при такива, подложени на хемодиализа, поради потенциалната му нефротоксичност (вж. точка 4.8). Интравенозните дози и интервалите на приложение трябва да се коригират според степента на увреждане на бъбречната функция (вж. точка 4.2)

Във вторичен анализ, използващ данни от голямо многоцентрово, рандомизирано контролирано проучване, в което степента на гломерулна филтрация (GFR) е изследвана след приложение на често използвани антибиотици при критично болни пациенти, употребата на пиперацилин/тазобактам е била свързана с по-ниска честота на обратимо подобрене на GFR в сравнение с останалите антибиотици. В този вторичен анализ се прави заключението, че пиперацилин/тазобактам е причина за забавено бъбречно възстановяване при тези пациенти.

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Недеполяризиращи мускулни релаксанти

Едновременната употреба на пиперацилин с векурониум е свързана с удължаване на нервно-мускулната блокада, предизвикана от векурониум. Поради сходните им механизми на действие се очаква нервно-мускулната блокада, предизвикана от който и да е от останалите неполяризиращи мускулни релаксанти, да бъде удължена в присъствието на пиперацилин.

Антикоагуланти

При едновременно приложение на хепарин, перорални антикоагуланти и други лекарства, които могат да окажат влияние върху системата на кръвосъсирване, включително функцията на тромбоцитите, е необходимо по-често да се провеждат подходящи коагулационни тестове и редовно да се следят.

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.

Пробененид

Както при други пеницилини, едновременното приложение на пробенецид и пиперацилин/тазобактам води до по-дълъг полуживот и по-нисък бъбречен клирънс както на пиперацилин, така и на тазобактам. Въпреки това, пиковите плазмени концентрации на двата вещества остават непроменени.



Аминогликозиди

Пиперацилин, самостоятелно или в комбинация с тазобактам, не променя съществено фармакокинетиката на тобрамицин при пациенти с нормална бъбречна функция и с леко или умерено бъбречно увреждане. Фармакокинетичните свойства на пиперацилин, тазобактам и метаболита М1 също не се повлияват значително от приложението на тобрамицин.

Инактивирането на тобрамицин и гентамицин от пиперацилин е показано при пациенти с тежко увреждане на бъбречната функция.

За информация, свързана с приложението на пиперацилин/тазобактам с аминогликозиди, вижте точки 6.2 и 6.6.

Ванкомицин

Проучванията са установили повишена честота на остро бъбречно увреждане при пациенти, едновременно приемащи пиперацилин/тазобактам и ванкомицин, в сравнение с ванкомицин самостоятелно (вж. точка 4.4). Някои от тези проучвания съобщават, че взаимодействието е зависимо от дозата на ванкомицин.

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

Ефекти върху лабораторните изследвания

Неензимните методи за измерване на глюкоза в урината могат да доведат до фалшиво положителни резултати, както и при други пеницилини. Следователно, при терапия с Пиперацилин/Тазобактам Панфарма е необходимо ензимно измерване на глюкоза в урината.

Голям брой химични методи за измерване на белтък в урината могат да доведат до фалшиво положителни резултати. Определянето на белтък с тест-ленти не се повлиява.

Директният тест на Кумбс може да е положителен.

Тестовите за имуноферментна имунотерапия (EIA) на Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* могат да доведат до фалшиво положителни резултати при пациенти, получаващи пиперацилин/тазобактам. Съобщава се за кръстосани реакции с *не-Aspergillus* полизахариди и полифуранози с теста за EIA на Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus*.

Положителните резултати от тестовите за изброените по-горе анализи при пациенти, получаващи пиперацилин/тазобактам, трябва да бъдат потвърдени с други диагностични методи.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма или има ограничени данни за употребата на пиперацилин/тазобактам при бременни жени.

Проучвания при животни са показали токсичност по отношение на развитието, но няма данни за тератогенност при дози, които са токсични за майката (вж. точка 5.3).

Пиперацилин и тазобактам преминават през плацентата. Пиперацилин/тазобактам трябва да се използва по време на бременност само ако е ясно показано, т.е. само ако очакваната полза надвишава възможните рискове за бременната жена и плода.

Кърмене

Пиперацилин се екскретира в ниски концентрации в кърмата; концентрациите на тазобактам в кърмата не са проучвани. Кърмещи жени трябва да се лекуват само ако очакваната полза надвишава възможните рискове за жената и детето.



Фертилитет

Проучване за фертилитет при плъхове не е показало ефект върху фертилитета и чифтосването след интраперитонеално приложение на тазобактам или на комбинацията пиперацилин/тазобактам (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани изпитвания относно ефекта върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваната нежелана реакция е диария (наблюдава се при 1 от 10 пациенти).

Сред най-сериозните нежелани реакции, псевдомембранозен колит и токсична епидермална некролиза се наблюдават при 1 до 10 пациенти на 10 000. Честотата на панцитопения, анафилактичен шок и синдром на Стивънс-Джонсън не може да бъде оценена от наличните към момента данни.

В таблицата по-долу нежеланите реакции са описани по системно-органен клас и предпочитан от MedDRA термин. Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на сериозността.

Системо-органни класове	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 (не може да бъде оценено от наличните данни)
Инфекции и инфестации		Кандида суперинфекция*		Псевдомембранозен колит	
Нарушения на кръвта и лимфната система		Тромбоцитопения, анемия*	Левкопения	Агранулоцитоза	Панцитопения*, неутропения, хемолитична анемия*, тромбоцитоза*, еозинофилия*
Сърдечни нарушения					Синдром на Куинс*, **
Нарушения на имунната система					Анафилactoиден шок*, анафилактичен шок*, анафилactoидна реакция*, анафилактична реакция*, свръхчувствителност*
Нарушения на метаболизма и храненето			Хипокалиемия		
Психични нарушения		Инсомния			Делириум*
Нарушения на нервната система		Главоболие	Гърч*		



Съдови нарушения			Хипотония, флебит, тромбофлебит, зачервяване		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				Епистаксис	Еозинофилна пневмония
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Абдоминална болка, повръщане, констипация, гадене, диспепсия		Стоматит	
Хепатобилиарни нарушения					Хепатит*, жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		обрив, пруритус	Мултиформен еритем*, уртикария, макулопапулозен обрив*	Токсична епидермална некролиза*	Синдром на Стивънс-Джонсън*, екзофолиативен дерматит, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)*, остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)*, булезен дерматит, линейно IgA заболяване*, пурпура
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Артралгия, миалгия		Рабдомиолиза*
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища					Бъбречна недостатъчност, тубулоинтерстициален нефрит*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Пирексия, реакции на мястото на инжектиране	Втрисане		
Изследвания		Повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, намален общ протеин, намален албумин в кръвта, положителен директен тест на Кумбс, повишен креатинин в кръвта, повишена	Понижена кръвна захар, повишен билирубин в кръвта, удължено протромбиново време		Удължено време на кръвене, повишена гама-глутамилтрансфераза



		алкална фосфатаза в кръвта, повишена урея в кръвта, удължено активирано парциално тромбoplastиново време			
--	--	--	--	--	--

*Нежелана лекарствена реакция, идентифицирана след пускане на пазара.

**Остър коронарен синдром, свързан с алергична реакция.

Терапията с пиперацилин е свързана с повишена честота на фебрилни състояния и обрив при пациенти с кистична фиброза.

Ефекти на бета-лактамни антибиотици

Бета-лактамните антибиотици, включително пиперацилин/тазобактам, могат да доведат до прояви на енцефалопатия и конвулсии (вж. 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 към Изпълнителната агенция по лекарствата:

ул. „Дамян Груев” № 8,
1303 София,
тел.: +35928903417,
уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

Има постмаркетингови съобщения за предозиране с пиперацилин/тазобактам. Голяма част от наблюдаваните събития, включително гадене, повръщане и диария, са съобщени и при обичайната препоръчителна доза. Пациентите могат да получат нервно-мускулна възбудимост или гърчове, ако се прилагат интравенозно по-високи от препоръчителните дози (особено при наличие на бъбречна недостатъчност).

Лечение

В случай на предозиране, приложението на пиперацилин/тазобактам трябва да се прекрати. Не е известен специфичен антидот.

Лечението трябва да бъде поддържащо и симптоматично, в зависимост от клиничната картина на пациента.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антибактериални средства за системно приложение, Комбинация на пеницилини, включително с бета-лактамазни инхибитори. АТС код: J01CR05.

Механизъм на действие

Пиперацилин, широкоспектърен, полусинтетичен пеницилин, проявява бактерицидна



активност чрез инхибиране както на синтеза на клетъчната стена, така и на клетъчния септум.

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

Фармакокинетична/фармакодинамична връзка

Времето над минималната инхибираща концентрация ($T > MIC$) се счита за основен фармакодинамичен детерминант за ефикасността на пиперацилин.

Механизми на резистентност

Двата основни механизма на резистентност на пиперацилин/тазобактам са:

- Инактивиране на пиперацилин от онези бета-лактамази, които не се инхибират от тазобактам: бета-лактамази от молекулен клас B, C и D.
- Изменение на пеницилин-свързващите протени (PBPs), което води до намаляване на афинитета на пиперацилин към прицелните молекули в бактериите.

Като допълнение, промените в пропускливостта на бактериалната мембрана, както и експресията на мултилекарствени ефлукс-помпи, могат да причинят или да допринесат за резистентност към пиперацилин/тазобактам, особено при Грам-отрицателни бактерии.

Гранични стойности

EUCAST клинични гранични стойности на MIC за пиперацилин/тазобактам (EUCAST Клинична таблица на граничните стойности, версия 12.0, валидна от 01.01.2022 г.). За целите на тестването на чувствителност, концентрацията на тазобактам е фиксирана при 4 mg/L.

Патоген	Видово-свързани гранични стойности ($S \leq R >$), mg/L пиперацилин
<i>Enterobacterales</i> (преди <i>Enterobacteriaceae</i>)	8/8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	< 0.001/16 ¹
<i>Staphylococcus species</i>	2
<i>Enterococcus species</i>	3
<i>Streptococcus</i> от групи A, B, C и G	4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5
<i>Streptococcus</i> от групата Viridans	6
<i>Haemophilus influenzae</i>	0.25/0.25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	7
<i>Bacteroides species</i> (с изключение на <i>B. thetaiotaomicron</i>)	8/8
<i>Prevotella species</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
<i>Vibrio species</i>	1/1
Невидово несвързани (ФК/ФД) гранични стойности	8/16

¹ За някои средства EUCAST е въвел гранични стойности, които категоризират организмите от див тип (организми без фенотипно откриваеми механизми на придобита резистентност към средство) като „Чувствителни, повишена експозиция (I)“ вместо „Чувствителни, стандартен режим на дозиране (S)“. Граничните стойности на чувствителността за тези комбинации организъм-средство са посочени като произволни, „извън скалата“ гранични стойности от $S \leq 0,001$ mg/L.



² Повечето стафилококи са продуценти на пеницилиназа, а някои са резистентни на метицилин. И двата механизма ги правят резистентни към бензилпеницилин, феноксиметилпеницилин, ампицилин, амоксицилин, пиперацилин и тикарцилин. Стафилококите, които са чувствителни към бензилпеницилин и цефокситин, могат да бъдат отчетени като чувствителни към всички пеницилини. Стафилококите, които са резистентни към бензилпеницилин, но чувствителни към цефокситин, са чувствителни към комбинации от β-лактамазни инхибитори, изоксазолилпеницилини (оксацилин, клоксацилин, диклоксацилин и флуклоксацилин) и нафцилин. При средства, прилагани перорално, трябва да се внимава да се постигне достатъчна експозиция на мястото на инфекцията. Стафилококите, които са резистентни към цефокситин, са резистентни към всички пеницилини. Чувствителните към ампицилин *S. saprophyticus* са тесно-отрицателни и чувствителни към ампицилин, амоксицилин и пиперацилин (без или с бета-лактамазен инхибитор).

³ Чувствителността към ампицилин, амоксицилин и пиперацилин (със и без бета-лактамазен инхибитор) може да се заключи от ампицилин. Резистентността към ампицилин е рядка при *E. faecalis* (потвърдете с MIC), но е често срещана при *E. faecium*.

⁴ Чувствителността на *Streptococcus* от групи А, В, С и G към пеницилини се заключава от чувствителността към бензилпеницилин, с изключение на феноксиметилпеницилин и изоксазолилпеницилини за *Streptococcus* от група В. *Streptococcus* от групи А, В, С и G не произвеждат бета-лактамаза. Добавянето на бета-лактамазен инхибитор не води до клинична полза.

⁵ За изключване на механизмите на резистентност към бета-лактамази се използва скрининг тест с диск с оксацилин 1 µg или тест за MIC с бензилпеницилин. Когато скринингът е отрицателен (зона на инхибиране на оксацилин ≥20 mm или MIC на бензилпеницилин ≤0,06 mg/l), всички бета-лактамази, за които са налични клинични гранични стойности, включително тези със „Забележка“, могат да бъдат отчетени като чувствителни без допълнително тестване, с изключение на цефаклор, който, ако бъде докладван, трябва да бъде докладван като „чувствителен, повишена експозиция“ (I). *Streptococcus pneumoniae* не произвежда бета-лактамаза. Добавянето на инхибитор на бета-лактамаза не добавя клинична полза. Чувствителността се извежда от ампицилин (MIC или диаметър на зоната).

⁶ За изолати, чувствителни към бензилпеницилин, чувствителността може да се заключи от бензилпеницилин или ампицилин. За изолати, резистентни към бензилпеницилин, чувствителността се заключава от ампицилин.

⁷ Чувствителността може да се заключи от амоксицилин-клавуланова киселина.

Чувствителност

Разпространението на придобита резистентност може да варира географски и с течение на времето за определени видове и е желателно да се използва местна информация за резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост трябва да се потърси експертно мнение, когато местното разпространение на резистентност е такова, че ползата на средството при поне някои видове инфекции е под въпрос.

Групиране на съответните видове според чувствителността към пиперацилин/газобактам

Обичайно чувствителни видове

Аеробни Грам-положителни микроорганизми

Enterococcus faecalis (само ампицилин- или пеницилин-чувствителни изолати)

Listeria monocytogenes

Staphylococcus aureus (само метицилин-чувствителни изолати)

Staphylococcus species, коагулаза – негативни (само метицилин-чувствителни изолати)

Streptococcus agalactiae (Група В streptococci)[†]

Streptococcus pyogenes (Група А streptococci)[†]

Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми

Citrobacter koseri

Haemophilus influenzae

Morganella catarrhalis

Proteus mirabilis



<p><u>Анаеробни Грам-положителни микроорганизми</u> <i>Clostridium species</i> <i>Eubacterium species</i> Анаеробни Грам-положителни коки^{††}</p>
<p><u>Анаеробни Грам-отрицателни микроорганизми</u> <i>Bacteroides fragilis</i> група <i>Fusobacterium species</i> <i>Porphyromonas species</i> <i>Prevotella species</i></p>
<p>БАКТЕРИАЛНИ ВИДОВЕ, ПРИ КОИТО ПРИДОБИТАТА РЕЗИСТЕНТНОСТ МОЖЕ ДА Е ПРОБЛЕМ</p>
<p><u>Аеробни Грам-положителни микроорганизми</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>[†] <i>Streptococcus viridans</i> група[†]</p>
<p><u>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter species</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> <i>Serratia spp.</i></p>
<p>МИКРООРГАНИЗМИ С ВРОДЕНА РЕЗИСТЕНТНОСТ</p>
<p><u>Аеробни Грам-положителни микроорганизми</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i></p>
<p><u>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</u> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella species</i> <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p>
<p><u>Други микроорганизми</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>
<p>[†] Стрептококките не са бактери, произвеждащи β-лактамаза; резистентността при тези организми се дължи на промени в пеницилин-свързващите протеини (PBP) и следователно чувствителните изолати са чувствителни само към пиперацилин. Резистентност към пеницилин не е съобщавана при <i>S. pyogenes</i>.</p> <p>^{††} Включително <i>Anaerococcus</i>, <i>Finegoldia</i>, <i>Parvimonas</i>, <i>Peptoniphilus</i> и <i>Peptostreptococcus spp.</i></p>

Мерниосово проучване (инфекции на кръвния поток, причинени от продуценти на ESBL)

В проспективно, неинфериорно, паралелно-групово, публикувано рандомизирано клинично проучване, окончателното (т.е. базирано на потвърдена *in vitro* чувствителност) лечение с пиперацилин/тазобактам, в сравнение с меропенем, не е довело до неинфериорна 30-дневна смъртност при възрастни пациенти с инфекции на кръвния поток, причинена от *E. coli* или *K. pneumoniae*, нечувствителни към цефтриаксон.

Общо 23 от 187 пациенти (12,3%), рандомизирани на пиперацилин/тазобактам, са постигнали първичния резултат за смъртност на 30 дни в сравнение със 7 от 191 (3,7%), рандомизирани на меропенем (разлика в риска, 8,6% [едностранен 97,5% CI – ∞ до 14,5%]; P = 0,90 за неинфериорност). Разликата не е достигнала границата на неинфериорност от 5%.



Ефектите са били последователни при анализ на популацията по протокол, като 18 от 170 пациенти (10,6%) са постигнали първичния резултат в групата с пиперацилин/тазобактам в сравнение със 7 от 186 (3,8%) в групата с меропенем (разлика в риска, 6,8% [едностранен 97,5% CI, -∞ до 12,8%]; P = 0,76 за неинферриорност).

Клинично и микробиологично разрешаване (вторични резултати) до 4-ия ден е настъпило при 121 от 177 пациенти (68,4%) в групата с пиперацилин/тазобактам в сравнение със 138 от 185 (74,6%), рандомизирани на меропенем (разлика в риска, 6,2% [95% CI – 15,5 до 3,1%]; P = 0,19). За вторичните резултати статистическите тестове са били двустранни, като P < 0,05 е считано за значимо.

В това проучване е установен дисбаланс в смъртността между изследваните групи. Предполага се, че смъртните случаи, настъпили в групата на пиперацилин/тазобактам, са свързани с подлежащи заболявания, а не със съпътстващата инфекция.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Плазмените концентрации на пиперацилин и тазобактам след 4 g/0,5 g, прилагани в продължение на 30 минути чрез интравенозна инфузия, са съответно 298 µg/ml и 34 µg/ml.

Разпределение

Както пиперацилин, така и тазобактам са приблизително 30% свързани с плазмените протеини. Протеиновото свързване на пиперацилин и тазобактам не се влияе от наличието на другото вещество. Свързването с протеините на метаболита на тазобактам е незначително.

Пиперацилин/тазобактам се разпределя широко в тъканите и телесните течности, включително чревна лигавица, жлъчен мехур, бели дробове, жлъчен сок и кости. Средните концентрации в тъканите обикновено са 50 до 100% от тези в плазмата. Както и при други пеницилини, разпределението в цереброспиналната течност е ниско при индивиди с невъзпалени мозъчни обвивки.

Биотрансформация

Пиперацилин се метаболизира до второстепенен микробиологично активен дезацетил метаболит. Тазобактам се метаболизира до един-единствен метаболит, за който е установено, че е микробиологично неактивен.

Елиминиране

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

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

След приложение на еднократни или многократни дози пиперацилин/тазобактам при здрави лица, плазменният полуживот на пиперацилин/тазобактам варира в рамките на 0,7 до 1,2 часа и не се влияе от дозата или продължителността на инфузията. Елиминационният полуживот на пиперацилин и тазобактам се увеличава с намаляване на бъбречния клирънс.

Няма значителни промени във фармакокинетиката на пиперацилин, дължащи се на тазобактам. Пиперацилин слабо намалява клирънса на тазобактам.

Специални групи пациенти

Полуживотът на пиперацилин и тазобактам се удължава съответно с приблизително 25



при пациенти с чернодробна цироза в сравнение със здрави лица.

Полуживотът на пиперацилин и тазобактам се удължава с намаляване на креатининовия клирънс. Удължаването на полуживота е съответно двукратно и четирикратно за пиперацилин и тазобактам при креатининов клирънс под 20 ml/min в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция.

Хемодиализата елиминира от 30% до 50% от пиперацилин/тазобактам, като допълнителни 5% от дозата на тазобактам се отстраняват като метаболит на тазобактам. Перитонеалната диализа елиминира съответно приблизително 6% и 21% от дозите на пиперацилин и тазобактам, като до 18% от дозата на тазобактам се елиминира като негов метаболит.

Педиатрична популация

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

Пациенти в старческа възраст

Средният полуживот на пиперацилин и тазобактам е съответно 32% и 55% по-дълъг при лица в старческа възраст в сравнение с такива в по-млада възраст. Възможно е тази разлика да се дължи на свързани с възрастта промени в креатининовия клирънс.

Раса

Не е наблюдавана разлика във фармакокинетиката на пиперацилин или тазобактам между здрави доброволци от азиатска (n=9) и бяла (n=9) раса, които са получили еднократна доза от 4 g/0,5 g.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на базата на конвенционални проучвания за токсичност при многократно прилагане и генотоксичност. Не са провеждани проучвания за канцерогенност с пиперацилин/тазобактам.

Проучване за фертилитет и обща репродуктивност при плъхове, използващо интраперитонеално приложение на тазобактам или комбинацията пиперацилин/тазобактам, съобщава за намаляване на броя на родените малки и увеличаване на броя на фетусите със закъсняла осификация и вариации на ребрата, едновременно с токсичност при майката. Фертилитетът на F1 поколението и ембрионалното развитие на F2 поколението не са нарушени.

Проучвания за тератогенност с интравенозно приложение на тазобактам или комбинацията пиперацилин/тазобактам при мишки и плъхове са довели до леко намаляване на теглото на фетусите при плъхове при токсични за майката дози, но не са показали тератогенни ефекти.

Пери/постнаталното развитие е било нарушено (намалено тегло на малките, увеличен брой на мъртвородените, увеличение на смъртността сред малките), едновременно с токсичност за майката след интраперитонеално приложение на тазобактам или комбинацията пиперацилин/тазобактам при плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Няма.



6.2 Несъвместимости

Пиперацилин/тазобактам не трябва да се смесва в спринцовката или във флакона за инфузия с други лекарствени продукти. Ако пиперацилин/тазобактам се прилага едновременно с друг антибиотик, по-специално с аминогликозид, лекарствените продукти трябва да се въвеждат поотделно, разтворите не трябва да се смесват или да се прилагат едновременно, поради физическа несъвместимост.

Поради химическата му нестабилност пиперацилин/тазобактам не трябва да се прилага с разтвори, които съдържат само нагрив бикарбонат. Пиперацилин/тазобактам е несъвместим с разтвор от Рингер лактат.

Пиперацилин/тазобактам не трябва се прибавя към кръвни продукти или към хидролизати на албумин.

6.3 Срок на годност

Прах за инжекционен разтвор: 3 години.

Приготвяне и разреждане: приготвените и разредени разтвори, предназначени за интравенозно вливане, в болус i.v. или в спринцовки, имат срок на годност до 48 часа в хладилник (2-8 °C).

6.4 Специални условия на съхранение

Фабрично затворен флакон: да се съхранява при температура под 30°C.

След приготвяне и/или разтваряне на праха за инжекционен разтвор в съответния разтворител, разтворът може да се съхранява при температура от 2°C до 8°C (в хладилник) за не повече от 48 часа.

Неизползваният разтвор се изхвърля.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Пиперацилин/Тазобактам Панфарма се предлага в стъклени флакони тип I и тип II от 50 ml, съдържащи 4 g пиперацилин и 0,5 g тазобактам, и е опакован в кутии по 10 броя.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Указания за приготвяне

Интравенозна инжекция

За по-лесно приготвяне на лекарствения продукт, флаконът се обръща и разклаща, така че прахът, полепнал по стените, да се отдели. Добавя се разтворителят и се разклаща енергично до пълно разтваряне.

Всеки 1% от продукта се разтваря в 5 ml стерилна вода за инжектиране.

Пиперацилин/Тазобактам Панфарма 4,0 g/0,5 g се разтваря в 20 ml разтворител.

Другите разтворители, които могат да се използват, са: стерилна вода за инжекции и физиологичен разтвор (0,9 % натриев хлорид във вода). Разклаща се до получаване на разтвора.

След разтваряне, разтворът представлява светло-жълта до безцветна течност. Интравенозната инжекция се прилага в продължение на 3-5 минути.

Преди приложение приготвеният разтвор да се провери визуално за наличие на частици.



Интравенозна инфузия

Както бе посочено, приготвеният разтвор може да бъде разреден до желания обем (напр. 50 ml до 150 ml) с един от следните съвместими разтвори:

- Стерилна вода за инжекции*.
- Физиологичен разтвор (0,9% натриев хлорид във вода).
- Глюкозен разтвор (5% декстроза във вода).
- Разтвор (5% декстроза и 0,9% натриев хлорид във вода).

Препоръчва се приложението чрез перфузия да се извършва в продължение на 20-30 минути.

*Максималното количество стерилната вода за инжекции на доза е 50 ml.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PANPHARMA
Z.I. du Clairay
35133 Luitré
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. № 20110077

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

28.01.2011/08.02.2016

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12.2025

