

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Перазин 2 g/0,25 g прах за инфузионен разтвор
Perasin 2 g/0,25 g powder for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 2,085 g пиперацилин натрий (*piperacillin sodium*), еквивалентен на 2 g (*piperacillin*), и 0,27 g тазобактам натрий (*tazobactam sodium*), еквивалентен на 0,25 g (*tazobactam*).

Помощно вещество с известно действие: всеки флакон 2 g/0,25 g съдържа 4,69 mmol (108 mg) натрий.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор.

Бял до почти лиофилизиран бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Перазин е показан за лечение на следните инфекции при възрастни и деца над 2 години (вж. точка 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.

Перазин 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 (вж. точка 5.1)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20230231
Разрешение №	18-12-2023
BG/MA/MP -	64168
Одобрение №	



Деца от 2 до 12 години

- Усложнени интраабдоминални инфекции

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

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 Перазин зависят от тежестта и локализацията на инфекцията и очакваните патогени.

Възрастни и юноши

Инфекции

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

При нозокомиална пневмония и бактериални инфекции при неутропенични пациенти, препоръчителната доза е 4 g пиперацилин/0,5 g тазобактам 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 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 трябва да се коригират подходящо):

Креатининов клирънс (ml/min)	пиперацилин/тазобактам Препоръчителна доза
>40	Не е необходима корекция на дозата
20-40	Максимална препоръчителна доза: 4 g/500 mg на всеки 8 часа
<20	Максимална препоръчителна доза: 4 g/500 mg 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.

Дозировка спрямо теглото и честотата на приложение	Показание/състояние
80 mg пиперацилин/10 mg тазобактам на kg телесно тегло/всеки 6 часа	Неутропенични деца с треска, която може да е предизвикана 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 (препоръчителна 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.

Употреба при деца на възраст под 2 години

Безопасността и ефикасността на пиперацилин/тазобактам при деца на възраст от 0-2 години не са установени. Липсват данни от контролираните клинични проучвания.

Продължителност на лечението

Обичайната продължителност на лечението при по-голяма част от показанията варира между 5-14 дни. Все пак продължителността на лечението трябва да се влияе от тежестта на инфекцията, патогенните причинители и клиничния и микробиологичния ход на заболяването.



Начин на приложение

Перазин 2 g /0,25 g се прилага чрез интравенозна инфузия (в продължение на 30 минути).

За указания относно разтварянето/разреждането на лекарствения продукт преди приложение, вж. 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.6.1.

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 полу-синтетичен пеницилин, като се вземат под внимание фактори като тежестта на инфекцията и преобладаващата резистентност към други подходящи антибактериални продукти.

Преди започване на лечението с Перазин трябва да се съберат подробни данни за предшестващи прояви на свръхчувствителност към пеницилини, други бета-лактамни продукти (напр. цефалоспорици, монобактам или карбапенем) и други алергени. При пациенти, лекувани с пеницилинови антибиотици вкл. пиперацилин/тазобактам, има съобщения за сериозни и понякога фатални (анафилактични/анафилактоидни (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 Перазин 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 (вж. точка 4.8). Ако пациентите развият кожен обрив, те трябва да се наблюдават внимателно, а приложението на пиперацилин/тазобактам се преустанови, ако лезиите прогресират.

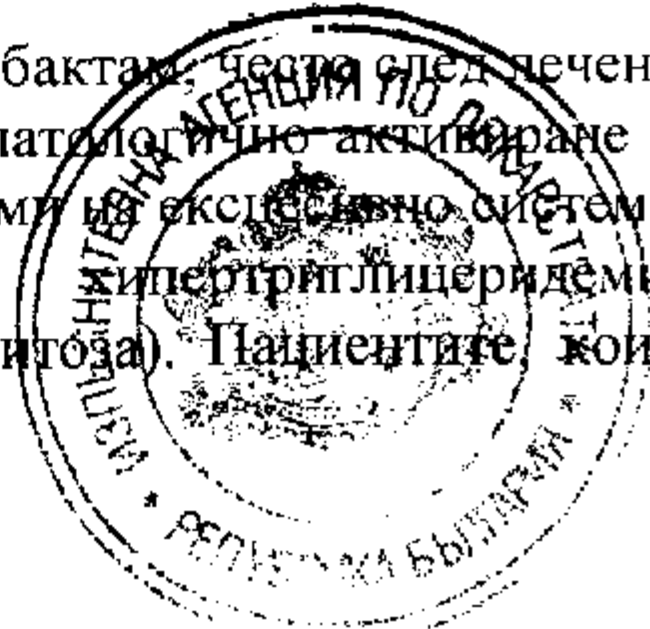
Индуциран от антибиотици псевдомембранозен колит може да се прояви с тежка персистираща диария, която може да бъде животозастрашаваща. Симптомите на псевдомембранозен колит може да се появят по-време или след антибактериалното лечение. Приемът на Перазин трябва незабавно да се преустанови.

В резултат от лечението с Перазин 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 експлозивно системно възпаление (напр. повишена температура, хепатоспленомегалия, хипертриглицеридемия, хипофибриногенемия, 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 под формата на конвулсии (вж. точка 4.8).

При пациенти с ниски стойности 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 (вж. 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 (вж. 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 (вж. точка 4.5).

Всеки флакон Перазин съдържа 4,69 mmol (108 mg) натрий. Това трябва да се вземе под внимание при 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 нервно-мускулната блокада, предизвикана от векуроний. Счита се, че поради сходния им механизъм на действие, нервно-мускулната блокада, предизвикана от който и да е от останалите недеполяризиращ миорелаксант, може да се удължи в присъствие на пиперацилин.

Антикоагуланти

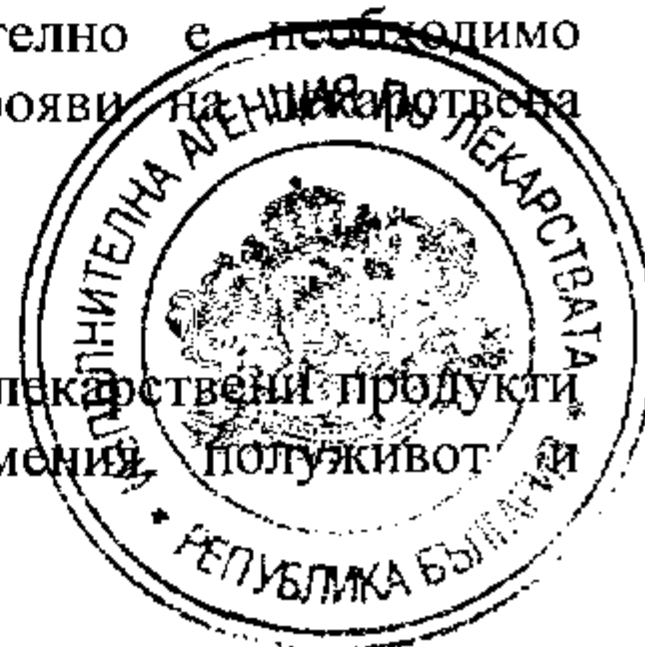
При съпътстваща употреба с хепарин, перорални антикоагуланти и други продукти, оказващи влияние върху системата на кръвосъсирване вкл. тромбоцитната функция, трябва по-често да се правят коагулационни изследвания и да се следят редовно резултатите.

Метотрексат

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

Пробенецид

Както и при други пеницилини, едновременната употреба на пробенецид и лекарствени продукти съдържащи пиперацилин/тазобактам предизвиква удължаване на плазменния полуживот и



намаляване на бъбречния клирънс, както на пиперацилин така и на тазобактам. Независимо от това, пиковите плазмени концентрации и на двете лекарства не се променят.

Аминогликозиди

Пиперацилин, самостоятелно или с тазобактам, не повлиява значително фармакокинетиката на тобрамицин при пациенти с нормална бъбречна функция и леко или умерено бъбречно увреждане. Фармакокинетиката на пиперацилин, тазобактам и метаболит М1 също не се променят 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 и аминогликозиди, вж. точки 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 (вж. 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.

Препоръчва се употреба на ензимни тестове при измерване на глюкозата в урината по време на лечението с Перазин.

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 за наличието на *Aspergillus*. 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 Перазин 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 при бременни.

Проучванията при животни показват ембриотоксичност, 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, че очакваната терапевтичната 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.

Нежеланите лекарствени реакции, получени от клиничните проучвания и от постмаркетинговото наблюдение с пиперацилин/тазобактам, категоризирани по MedDRA системо-органните класове и са изброени по-долу.

Използвана е следната терминология за класифициране на честотата на нежеланите лекарствени реакции.

Много чести (1/10); Чести (1/100 до <1/10); Нечести (1/1 000 до <1/100); Редки (1/10 000 до <1/1 000); Много редки (<1/10 000); С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1000 до <1/100)	Редки (≥1/10 000 до <1/1000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации				
	кандида инфекция*		псевдомембранен колит	
Нарушения на кръвта и лимфната система				
	тромбоцитопения, анемия *	левкопения	агранулоцитоза	панцитопения *, неутропения, хемолитична анемия*, еозинофилия*, тромбоцитоза*
Нарушения на имунната система				



				анафилактоиден шок*, анафилактичен шок*, анафилактоидна реакция*, анафилактична реакция*, свръхчувствителност*
Нарушения на метаболизма и храненето				
		хипокалиемия		
Психични нарушения				
	безсъние			бълнуване
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	
Хепатобилиарни нарушения				
				хепатит *, жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				
	обрив, пруритус	еритема мултиформе*, уртикария, макулопапулоз ен обрив*	токсична епидермална некролиза*	синдром на Stevens- Johnson*, ексфолиативен дерматит, лекарствени реакция с еозинофили и системни симптоми (DRESS)*, остра генерализирана екзантематозна пустулоза (АДВН)*, 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 аминотрансфераза, 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 тромбопластиново време	понижени кръвни нива на глюкоза, повишени нива на билирубин в кръвта, удължено протромбиново време		удължено време на кръвене, повишени нива на 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-лактамина клас 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 лекарството 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:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
тел.: +359 2 8903417
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 препоръчваната доза интравенозно, може да се наблюдава повишена нервномускулна възбудимост или гърчове (особено в случаите на бъбречна недостатъчност).

Лечение

В случай на предозиране, лечението с пиперацилин /тазобактам трябва да бъде прекратено. Няма познат 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, комбинация на пеницилини, включително 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 на клетъчната стена.

Тазобактам представлява бета-лактам, структурно свързан с пеницилините и е инхибитор на множество бета-лактамази, които често обуславят наличието на резистентност към пеницилин 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 към пиперацилин.

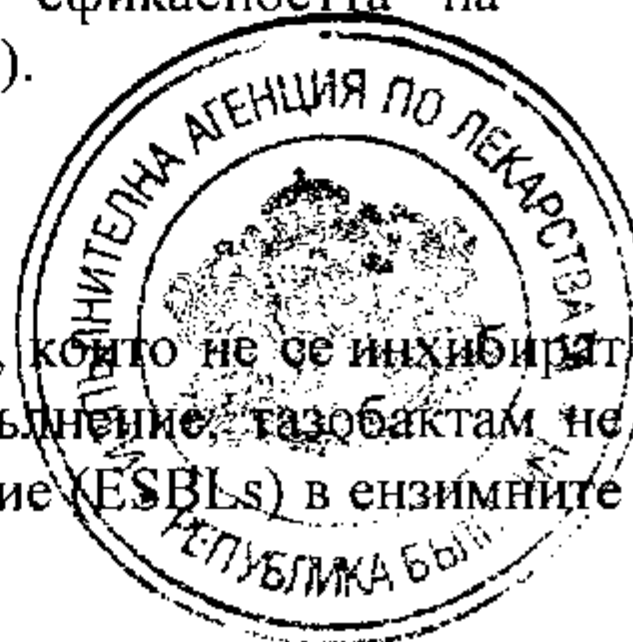
Връзка фармакокинетика/фармакодинамика

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 широко-спектърните бета-лактамази на действие (ESBLs) в ензимните



групи от молекулен клас A и D.

- Изменение в пеницилин-свързващите протеини (PBPs), което има като резултат намаляване на афинитета на пиперацилин към таргетните молекули в бактериите.

Изменения в пермеабилитета на бактериалната мембрана или механизми на ефлукс помпата могат да причинят, или да допринесат за бактериалната резистентност към пиперацилин/ тазобактам, особено при Грам-отрицателните бактерии.

Гранични стойности

EUCAST (*The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) клинични гранични стойности на 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

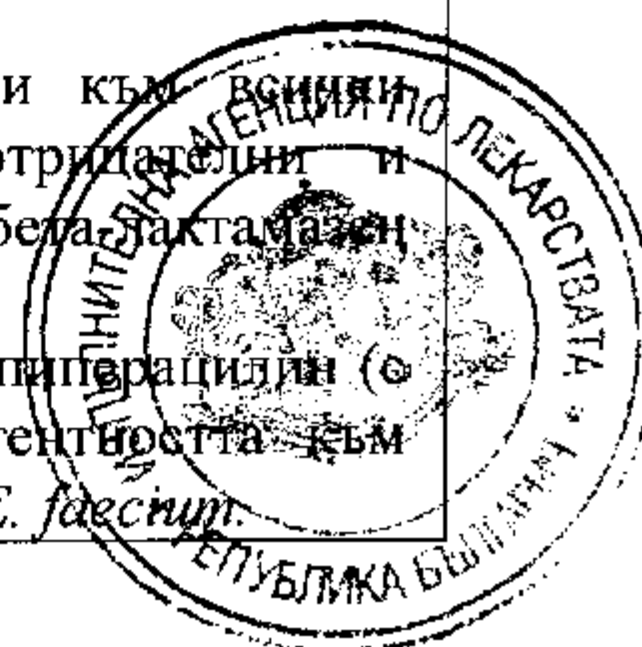
Патоген	Видово-зависими гранични стойности (S≤/R>), mg/l за пиперацилин
<i>Enterobacterales</i> (преди <i>Enterobacteriaceae</i>)	8/16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<0,001/16
<i>Staphylococcus species</i>	-2
<i>Enterococcus species</i>	-3
<i>Streptococcus</i> групи A, B, C, и G	-4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-5
<i>Viridans</i> група <i>streptococci</i>	-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 < 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, клоксацилин, диклоксацилин и флуклоксацилин) 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 тес A-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*.



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

⁵Диагностичен 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 <0,06 mg/l) всички бета-лактамазни антибиотици, за които са налични клинични критични точки, включително и тези с „Забележка“ могат да се съобщят 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).

⁶За 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 дължи на ампицилин.

⁷Може 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 спрямо чувствителността им 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 В streptococci)
<u>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenza</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Анаеробни Грам-положителни микроорганизми</u> <i>Clostridium species</i> <i>Eubacterium species</i> <i>Peptostreptococcus species</i> Анаеробни Грам-положителни коки ⁺⁺



Анаеробни Грам-отрицателни микроорганизми
<i>Bacteroides fragilis</i> група
<i>Fusobacterium</i> species
<i>Porphyromonas</i> species
<i>Prevotella</i> species
ВИДОВЕ, ПРИ КОИТО ПРИДОБИТАТА РЕЗИСТЕНТНОСТ МОЖЕ ДА Е ПРОБЛЕМ
Аеробни Грам-положителни микроорганизми
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁺
<i>Streptococcus viridans</i> група ⁺
Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter</i> species
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella pneumonia</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Providencia</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia</i> species
МИКРООРГАНИЗМИ С ПРИСЪЩА РЕЗИСТЕНТНОСТ
Аеробни Грам-положителни микроорганизми
<i>Corynebacterium jeikeium</i>
Други микроорганизми
<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>Finegoldia</i> , <i>Porymonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> и <i>Peptostreptococcus</i> spp.

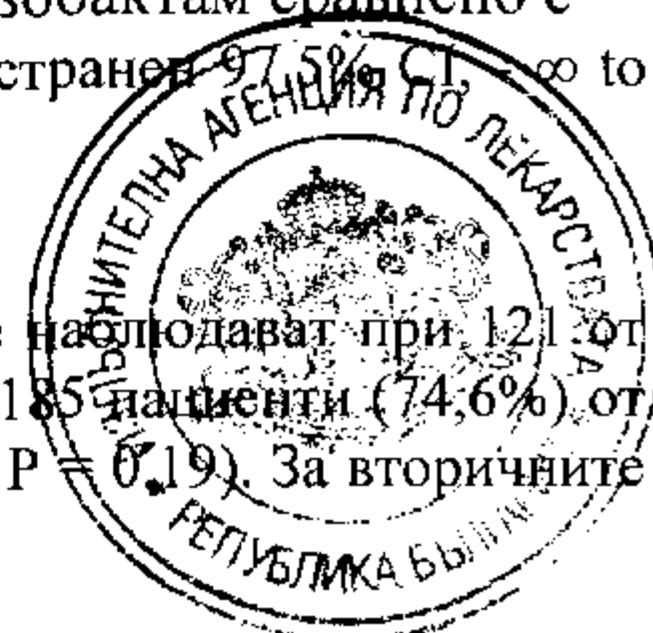
Merino изпитване (сепсис причинен от ESBL причинители)

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 - 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 постигат първичния резултат в групата на пациентите с пиперацилин/тазобактам сравнено с 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 $\mu\text{g/ml}$ и 34 $\mu\text{g/ml}$.

Разпределение

Пиперацилин и тазобактам са свързани с плазмените протеини около 30%. Свързването с 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 костите. Средните тъканни концентрации обикновено са между 50 и 100% от плазмените. Както и при другите пеницилини, разпределението в гръбначно-мозъчната течност е ниско при пациенти с невъзпалени менинги.

Биотрансформация

Пиперацилин се метаболизира до слабо микробиологично активния дезетил метаболит. Тазобактам се метаболизира до отделен краен продукт, който е неактивен в микробиологично 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 метаболит. Пиперацилин, тазобактам и дезетилпиперацилин се отделят и в жлъчката.

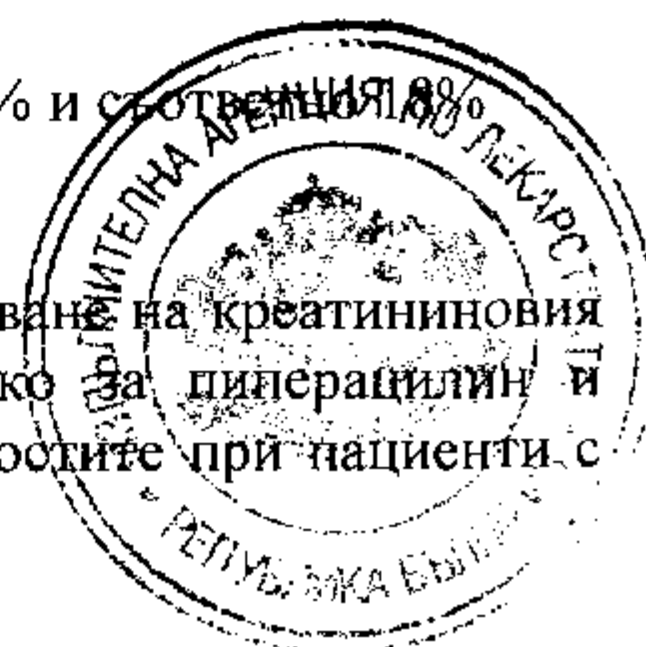
При здрави лица плазменият полуживот на пиперацилин/тазобактам, след приложение на еднократни или многократни дози, се движи в рамките на 0,7 – 1,2 часа. Тези стойности не се влияят от големината на дозата или продължителността на инфузията. Елиминационният полуживот на пиперацилин и тазобактам се увеличава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

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

Специални популации

Полуживотът на пиперацилин и тазобактам се повишава приблизително с 25% и съответно 88% при пациенти с чернодробна цироза в сравнение със здрави хора.

Плазменият полуживот 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% 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) 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 32% и съответно 55% 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

Предклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за токсичност при многократно прилагане и генотоксичност. Не са провеждани проучвания за канцерогенност с пиперацилин/тазобактам.

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 размерите на потомството, както и 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 в резултат от 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

Натриев хидрогенкарбонат
Вода за инжекции

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 по отделно. Смесването на пиперацилин/тазобактам с аминогликозиди *in vitro* може да доведе до инактивиране на аминогликозидите.

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

Перазин 2 g/0,25 g прах за инфузионен разтвор трябва да се въвежда през самостоятелна интравенозна система отделно от всякакви други лекарствени продукти, освен ако не е налице доказана съвместимост.

Поради химическата му 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 прибавя към кръвни продукти или албуминови хидролизати.

6.3 Срок на годност

Преди отваряне на флакона: 3 години.

Приготвен разтвор:

Доказано е, че инфузионният разтвор е химически и физически стабилен до 24 часа при 25 °C и до 48 часа при съхранение в хладилник (2-8°C), при приготвяне с някои от съвместимите разтворители (вж. точка 6.6).

Разреден инфузионен разтвор

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да е повече от 24 часа (при 2 - 8°C), освен ако приготвянето на разтвора и на инфузионния разтвор не е станало при спазване на контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Неотворен флакон: Да се съхранява при температура под 25 °C, в оригинална опаковка за защита от светлина

За условията на съхранение на разтворения и разредения лекарствен продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Безцветни стъклени флакони (тип III 26 ml), затворен с бромобутилови гумени запушалки, Al-обкатка и защитна капачка.

Опаковка от 10 флакона, поставени в картонена кутия заедно с листовка за пациента.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтварянето и разреждането трябва да се извършва при асептични условия. Приготвеният разтвор трябва да се провери визуално за наличие на частици и промяна на цвета преди прилагане. Разтворът трябва да се прилага само ако е бистър и без частици.



Интравенозна употреба

Разтворете съдържанието на флакона с обема разтворител, както е посочено в таблицата по-долу, като използвате един от съвместимите разтворители. Разклатете до пълно разтваряне на продукта. При постоянно разклащане, в повечето случаи разтварянето става между 5 и 10 минути (за подробни указания, вижте приложената таблица).

Съдържание на флакона (пиперацилин/тазобактам)	Обем на разтворител* необходим за добавяне във флакона
2 g/0,25g (2 g пиперацилин и 0,25 g тазобактам)	10 ml

*Подходящи разтворители

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

Максималният препоръчан обем на стерилна вода за инжекции за доза е 50 ml.

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

Приготвеният разтвор може да се разрежи допълнително до желаното количество (напр. 50 ml до 150 ml) с един от следните съвместими разтвори за разреждане:

- 0,9% (9 mg/ml) натриев хлорид инжекционен разтвор
- Глюкоза 5%
- Декстран 6% в 0,9% натриев хлорид

Вж. 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

Булфарма ООД
ул. Нешо Чипев 1
Пещера 4550
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №:

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

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10.2023

