

## **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТAM АПТАФАРМА 2 g/0,25 g прах за инфузионен разтвор  
ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТAM АПТАФАРМА 4 g/0,5 g прах за инфузионен разтвор

PIPERACILLIN/TAZOBACTAM ARTAPHARMA 2 g/0,25 g powder for solution for infusion  
PIPERACILLIN/TAZOBACTAM ARTAPHARMA 4 g/0,5 g powder for solution for infusion

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

*ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТAM АПТАФАРМА 2 g/0,25 g прах за инфузионен разтвор*  
Всеки флакон съдържа пиперацилин натрий (*piperacillin sodium*), еквивалентен на 2 g пиперацилин (*piperacillin*) и тазобактам натрий (*tazobactam sodium*), еквивалентен на 0,25 g тазобактам (*tazobactam*).

*ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТAM АПТАФАРМА 4 g/0,5 g прах за инфузионен разтвор*  
Всеки флакон съдържа пиперацилин натрий (*piperacillin sodium*), еквивалентен на 4 g пиперацилин (*piperacillin*) и тазобактам натрий (*tazobactam sodium*), еквивалентен на 0,5 g тазобактам (*tazobactam*).

### Помощно вещество с известно действие

*ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТAM АПТАФАРМА 2 g/0,25 g прах за инфузионен разтвор*  
Всеки флакон съдържа ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТAM АПТАФАРМА 2 g/0,25 g съдържа 108 mg (4,7 mmol) натрий.

*ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТAM АПТАФАРМА 4 g/0,5 g прах за инфузионен разтвор*  
Всеки флакон ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТAM АПТАФАРМА 4 g/0,5 g съдържа 216 mg (9,4 mmol) 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/ТАЗОБАКТAM АПТАФАРМА е показан за лечение на следните инфекции при възрастни и деца над 2 години (вж. точки 4.2 и 5.1):

#### Възрастни и юноши

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20250116/17
Разрешение №	68276-7 / 26-03-2025
ЗД/МА/МР -	
Одобрение №	



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

ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТМ АПТАФАРМА може да се прилага при пациенти с фебрилна неутропения, която би могла да се дължи на бактериална инфекция.

Забележка: Използвайте при бактериемия, дължаща се на разширена бета-лактамаза (ESBL), произвеждаща *E. coli* и *K. Pneumoniae* (нечувствителни към цефтриаксон), не се препоръчва при възрастни пациенти, вж. точка 5.1.

#### Деца от 2 до 12 годишн възраст

- Усложнени интраабдоминални инфекции

ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТМ АПТАФАРМА 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 ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТМ АПТАФАРМА 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 по-долната таблица са описани честотата и препоръчителната доза при възрастни и юноши, съгласно показанието:

Лечение честота	ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТМ АПТАФАРМА 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/ТАЗОБАКТМ АПТАФАРМА (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 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 (2-12 години)*

Инфекции

В таблицата по-долу са представени честотата на приложение и дозата спрямо телесната маса за педиатрични пациенти от 2 до 12 години в зависимост от показанието.

Дозировка спрямо тегло и честота на приложение	Показание / състояние
80 mg пиперацилин/10 mg тазобактам на kg телесно тегло, на 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, на всеки 8 часа	Усложнени интраабдоминални инфекции*

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

*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 лекарствена токсичност; дозата на лекарството и интервалът на приложение трябва да се коригират подходящо):

Креатининов клирънс (ml/min)	ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТМ АПТАФАРМА (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/ТАЗОБАКТМ АПТАФАРМА 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 клиничното и микробиологично подобрене на пациента

## Начин на приложение

ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТМ АПТАФАРМА 2 g/0,25 g се прилага чрез бавна интравенозна инфузия (над 30 минути).

ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТМ АПТАФАРМА 4 g/0,5 g се прилага чрез бавна интравенозна инфузия (над 30 минути).

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

## 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

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

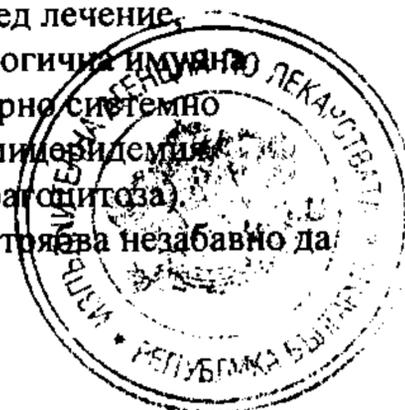
## 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При избора на комбинацията 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 ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТМ АПТАФАРМА трябва да се съберат подробни данни за предшестващи прояви на свръхчувствителност към пеницилини, други бета-лактамни продукти (напр. цефалоспорини, монобактам или карбапенем) и други алергени. При пациенти, лекувани с пеницилинови антибиотици вкл. ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТМ АПТАФАРМА, са наблюдавани 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 епинефрин и други спешни мерки.

Лечението с ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТМ АПТАФАРМА 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/ТАЗОБАКТМ АПТАФАРМА се преустанови, ако лезиите прогресират.

Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (Haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH): Съобщени 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. повишена температура, хепатоспленомегалия, хипертриглицеридемия, хипофибриногенемия, високо ниво на серумен феритин, цитопении и хемофагоцитоза). Пациентите, които развият ранни прояви на патологична имунна активация трябва незабавно да



се оченят. Ако диагноза НЛН се установи, лечението с пиперацилин/тазобактам трябва се преустанови.

Индуциран от антибиотици псевдомембранозен колит може да се прояви с тежка персистираща диария, която може да бъде животозастрашаваща. Симптомите на псевдомембранозения колит може да се появят по-време или след антибактериалното лечение. В тези случаи приема на ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТАМ АПТАФАРМА трябва незабавно да се преустанови.

В резултат от лечението с ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТАМ АПТАФАРМА 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, протромбиново време и се появяват по-често при пациенти с бъбречна недостатъчност. При поява на кръвене антибиотичното лечение трябва да се преустанови и да се предприемат подходящи мерки.

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 може да възникне хипокалемия, която може да понижи нивата на калий. При тези болни трябва да се провеждат чести изследвания на серумните електролити.

### **Бъбречно увреждане**

Поради потенциалната си нефротоксичност (вж. точка 4.8), пиперацилин/тазобактам трябва да се прилага внимателно при пациенти с бъбречно увреждане 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, при което се изследва скоростта на гломерулната филтрация (glomerular filtration rate, GFR) след приложение на често използвани антибиотици при пациенти в критично състояние, употребата на пиперацилин/тазобактам се свързва с по-ниска степен на обратимо подобрене на GFR 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).

### **Натрий**

#### **ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТАМ АПТАФАРМА 2 g/0,25 g**

Този лекарствен продукт съдържа 108 mg натрий на един флакон, които са еквивалентни на 5,4% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий на СЗО за възрастен.

#### **ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТАМ АПТАФАРМА 4 g/0,5 g**

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

Това трябва да се има предвид при пациенти, които са на диета с контролиран прием 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 нервномускулната блокада, предизвикана от векуроний. Счита се, че поради сходния им механизъм на действие, нервномускулната блокада, предизвикана от който и да е от останалите недеполяризиращи миорелаксанти, може да се удължи в присъствие на пиперацилин.

### **Перорални антикоагуланти**

При съпътстваща употреба на ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТМ АПТАФАРМА с хепарин, перорални антикоагуланти и други продукти, оказващи влияние върху системата на кръвосъсирване вкл. тромбоцитните функции, трябва редовно да се изследват показателите на коагулацията и да се следят 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, едновременната употреба на пробенецид и ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТМ АПТАФАРМА предизвиква удължаване на плазмения 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, виж точка 6.2 и 6.6.

### **Ванкомицин**

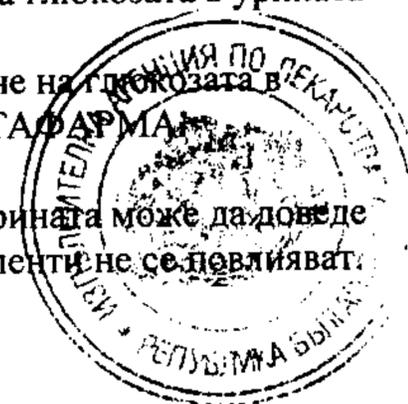
Проучвания установяват повишена честота на остро бъбречно увреждане при пациенти, приемащи едновременно пиперацилин/тазобактам и ванкомицин, в сравнение с ванкомицин самостоятелно (вж. точка 4.4). В някои от тези проучвания се съобщава, че взаимодействието е зависимо от дозата ванкомицин. Не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия между пиперацилин/тазобактам и ванкомицин.

### **Ефекти върху лабораторните изследвания**

Както при останалите пеницилини, не-ензимните методи за измерване на глюкозата в урината могат да доведат до фалшиво-положителни резултати.

Поради това се препоръчва употребата на ензимни тестове при измерване на глюкозата в урината по време на лечението с ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТМ АПТАФАРМА.

Редица химични методи за измерване на съдържанието на протеини в урината може да доведе до 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 за наличието на *Aspergillus* при използването на Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA тест при пациенти, приемащи ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТAM АПТАФАРМА. Известни са кръстосани реакции с не-*Aspergillus* полизахариди и полифуранози с теста Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA.

Положителните резултати при пациенти, приемащи ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТAM АПТАФАРМА трябва да бъдат интерпретирани внимателно и да бъдат потвърдени чрез други диагностични методи.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Липсват или има ограничени данни за приложението на ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТAM АПТАФАРМА 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 приема от бременни жени само в случай, че терапевтичната полза значително надвишава риска по отношение на пациентката и плода

##### Кърмене

Пиперацилин се екскретира в ниски концентрации в кърмата. Концентрациите на тазобактам в кърмата не са проучвани. ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТAM АПТАФАРМА трябва да се приема от кърмещи жени само в случай, че терапевтичната полза значително надвишава риска по отношение на пациентката 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 (среща се при 1 до 10 пациента).

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

В следващата таблица нежеланите реакции са изброени по системно-органни класове и предпочитан от MedDRA термин. Във всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на сериозността.



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 < 1/1000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации		кандида инфекция *		Псевдомембра- нозен колит	
Нарушения на кръвта и лимфната система		тромбоцитопен ия, анемия*	левкопения	агранулоцитоза	панцитопения*, неутропения, хемолитична анемия*, тромбоцитоза*, еозинофилия*
Нарушения на имунната система					Анафилактои- ден шок*, анафилактичен шок*, анафилактоид- на реакция*, анафилактична реакция*, свръхчувстви- телност*
Нарушения на метаболизма и храненето			хипокалиемия		
Психични нарушения		безсъние			делириум*
Нарушения на нервната система		главоболие	припадък*		
Съдови нарушения			хипотония, флебит, тромбофлебит, зачервяване		
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения				епистаксис	еозинофилна пневмония
Стомашно- чревни нарушения	диария	абдоминална болка, повръщане, констипация, гадене, диспепсия		стоматит	
Хепатобилиар- ни нарушения					хепатит*, жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		обрив, пруритус	еритема мултиформе*, уртикария, макуло - папулозен обрив *	токсична епидермална некролиза*	Синдром на Stevens Johnson*, ексфолиативен дерматит, лекарствена реакция с еозинофилия



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 < 1/1000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
					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, тубуло- интерстициален нефрит*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		пирексия, реакция на мястото на инжектиране	втрисане		
Изследвания		Повишени нива на аланин аминотрансфе- раза, повишени нива на аспартат аминотрансфе- раза, понижени нива на общ протеин 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	Понижени нива на глюкоза в кръвта, повишени нива на билирубин в кръвта, удължено протромбиново време		удължено време на кървене, повишени нива на гама- глутамил- трансфераза



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 < 1/1000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
		кръвта, повишени стойности на урея в кръвта, удължено активирано парциално тромбопласти- ново време			

\*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 гърчове (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:

Изпълнителна агенция по лекарствата  
ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, България  
Тел.: +359 2 8903417; уебсайт: [www.bda.bg](http://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 препоръчаните терапевтични дози.

При пациенти, получили по-висока от препоръчаната доза, 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 е поддържащо и симптоматично, в зависимост от състоянието 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 антибиотик, който проявява действието си посредством инхибиране на синтеза на клетъчния септум и клетъчната стена.

Тазобактам представлява бета-лактамаз, 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

Основният определящ 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 в ензимните групи от молекулен клас А и D.
- Изменение в пеницилин-свързващите протеини, 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.

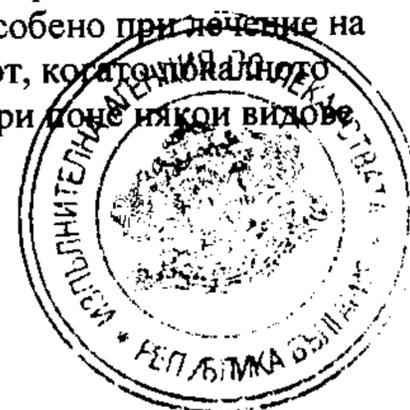
#### Гранични стойности за тестване на чувствителност

Критериите за интерпретация на минимална инхибиторна концентрация (minimum inhibitory concentration, MIC) за тестване на чувствителността са установени от Европейския комитет за тестване на антимикробна чувствителност (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) за пиперацилин/тазобактам и са изброени на:

[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx).

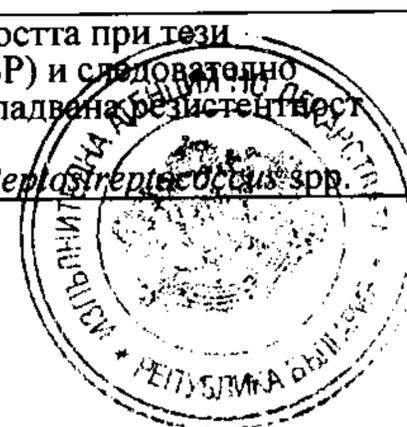
#### Чувствителност

Разпространението на резистентността 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 локалното разпространение на резистентност е такова, че ползата от лекарството при някои видове инфекции е под въпрос.



<b>Групиране на съответните видове спрямо чувствителността към пиперацилин/газобактам</b>
<b>ВИДОВЕ, КОИТО ОБИЧАЙНО СА ЧУВСТВИТЕЛНИ</b>
<u>Аеробни Gram-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, coagulase negative</i> (само метицилин-чувствителни изолати) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Група В streptococci) <sup>†</sup> <i>Streptococcus pyogenes</i> (Група А streptococci) <sup>†</sup>
<u>Аеробни Gram-отрицателни микроорганизми</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Анаеробни Gram-положителни микроорганизми</u> <i>Clostridium species</i> <i>Eubacterium species</i> Анаеробни Gram-положителни cocci <sup>††</sup>
<u>Анаеробни Gram-отрицателни микроорганизми</u> <i>Bacteroides fragilis</i> група <i>Fusobacterium species</i> <i>Porphyromonas species</i> <i>Prevotella species</i>
<b>ВИДОВЕ, ПРИ КОИТО ПРИДОБИТАТА РЕЗИСТЕНТНОСТ МОЖЕ ДА Е ПРОБЛЕМ</b>
<u>Аеробни Gram-положителни микроорганизми</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>†</sup> <i>Streptococcus viridans group</i> <sup>†</sup>
<u>Аеробни Gram-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 species</i>
<b>МИКРООРГАНИЗМИ С ВРОДЕНА РЕЗИСТЕНТНОСТ</b>
<u>Аеробни Gram-положителни микроорганизми</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Аеробни Gram-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 pneumoniae</i>
† Стрептококите не са бактерии, произвеждащи β-лактамаза; резистентността при тези организми се дължи на промени в пеницилин-свързващите протеини (PBP) и следователно чувствителните изолати са чувствителни само на пиперацилин. Не е докладвана резистентност към пеницилин при <i>S. pyogenes</i> . †† Включително <i>Anaerococcus</i> , <i>Finegoldia</i> , <i>Parvimonas</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 първичен резултат по отношение на смъртността на 30-ия ден в сравнение с 7 от 191 пациенти (3,7%) рандомизирани да получават 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 по протокол, като 18 от 170 пациенти (10,6 %) постигат първичния резултат в групата на пациентите с пиперацилин/тазобактам в сравнение със 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.

Клиничното микробиологично повлияване (вторични резултати) към ден 4 се наблюдава при 121 от 177 пациенти (68,4 %) в групата на пиперацилин/тазобактам в сравнение със 138 от 185 (74,6 %) от рандомизираните на 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, като P <0,05 се приемат за значими.

В това изпитване е открит дисбаланс в смъртността между изследваните групи. Предполага се, че леталните случаи, настъпили в групата на пиперацилин/тазобактам, са свързани по-скоро с основните заболявания, отколкото със 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 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.

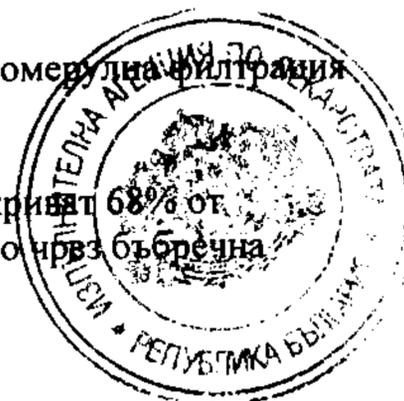
### Биотрансформация

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 18% 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 полу-живот на пиперацилин и тазобактам е 32% и съответно 55% по-дълъг при пациенти в старческа възраст в сравнение с по-млади пациенти. Тази разлика може да се дължи на възрастови промени в креатининовия клирънс.

#### *Раса*

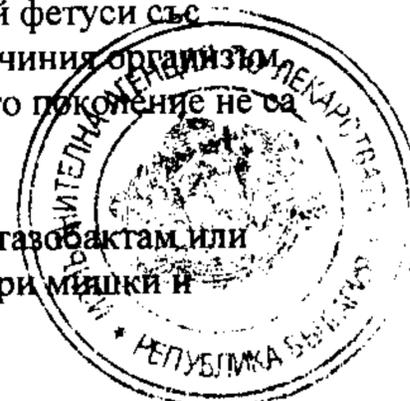
Не е наблюдавана разлика във фармакокинетиката на пиперацилин или тазобактам при здрави доброволци от азиатски тип (n=9) и европейски тип (n=9), получавали еднократни дози от 4 g/0,5 g.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за токсичност при многократно прилагане и 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 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, в резултат от интравенозно приложение на тазобактам или комбинацията пиперацилин/тазобактам в дозировки, 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**

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 АПТАФАРМА с друг антибиотик (напр. аминогликозиди) лекарствените продукти трябва да се въвеждат по отделно. Смесването на бета-лактамни антибиотици с аминогликозиди *in vitro* може да доведе до инактивиране на аминогликозидите.

ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТАМ АПТАФАРМА не бива да се смесва с други лекарствени продукти в спринцовка или банка за инфузия, тъй като липсват данни за тяхната съвместимост.

Поради химическа нестабилност ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТАМ АПТАФАРМА не бива да се прилага с разтвори, съдържащи само натриев бикарбонат.

ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТАМ АПТАФАРМА не трябва да се прибавя към кръвни продукти и албуминови хидролизати

### **6.3 Срок на годност**

Неотворен флакон: 2 години.

#### **След реконституиране/разреждане:**

Доказана е химическата и физическа стабилност след реконституиране/разреждане до 24 часа при контролирана стайна температура (25 °C) и до 48 часа при съхранение в хладилник (2-8 °C). Когато се разрежда с разтвор на Рингер лактат или разтвор на Хартман, разределеният разтвор трябва да се използва веднага след приготвяне. За всички съвместими разтворители вижте точка 6.6.

От микробиологична гледна точка, реконституираните и разредени разтвори трябва да се използват незабавно. Ако не се използват незабавно, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да е повече от 12 часа (при 2 - 8°C), освен ако реконституирането и разреждането не са извършени при спазване на контролирани и валидирани асептични условия. Условията за съхранение на химична и физическа стабилност в предходния параграф не трябва да се превишават.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Неотворени флакони: Да се съхранява под 25 °C.



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

### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

**ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТМ АПТАФАРМА 2 g/0,25 g прах за инфузионен разтвор**  
Бял до почти бял прах в 30 ml в прозрачен стъклен флакон Тип I, затворен със сива бромобутилова запушалка и виолетова отчупваща се обкатка, състояща се от алуминий и полипропиленов диск.

**ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТМ АПТАФАРМА 4 g/0,5 g прах за инфузионен разтвор**  
Бял до почти бял прах в 48 ml в прозрачен стъклен флакон Тип I, затворен със сива бромобутилова запушалка и червена отчупваща се обкатка, състояща се от алуминий и полипропиленов диск.

Опаковки от: 1, 5 или 10 флакона в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Приготвеният разтвор е бистър и безцветен до светложълт. Трябва да се използват стандартни асептични техники за приготвяне и приложение на разтвора.

Приготвеният разтвор 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 съдържанието на флакона със съответното количество разтворител посочено в таблицата, като използвате един от съвместимите разтворители. Разклатете до пълно разтваряне на продукта. При постоянно разклащане, в повечето случаи реконституирането става между 5 и 10 min (за подробни указания, вижте приложената таблица).

Количество във флакона	Обем на разтворителя* необходим за добавяне във флакона
2 g/0,25 g (2 g пиперацилин и 0,25 g тазобактам)	10 ml
4 g/05 g (4 g пиперацилин и 0,5 g тазобактам)	20 ml

#### \*Подходящи разтворители

- стерилна вода за инжекции
- 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор на натриев хлорид
- 50 mg/ml (5 %) инфузионен разтвор на глюкоза (декстроза).
- 50 mg/ml (5 %) глюкоза в 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор на натриев хлорид

Приготвения 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.

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

- стерилна вода за инжекции (максималният препоръчителен обем стерилна вода за инжекции на доза е 50 ml)
- 9 mg/ml (0,9 %) натриев хлорид
- 50 mg/ml (5 %) инфузионни разтвори на глюкоза (декстроза).
- 50 mg/ml (5 %) глюкоза в 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор на натриев хлорид
- Рингер лактат разтвор



- Разтвор на Хартман
- Рингер ацетат разтвор
- Рингер ацетат/малеат разтвор

#### Смесване с аминогликозиди

Поради *in-vitro* инактивиране на аминогликозидите от бета-лактамните антибиотици се препоръчва отделното прилагане на ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТМ АПТАФАРМА и аминогликозиди. ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТМ АПТАФАРМА и аминогликозидите трябва да се реконституират и разреждат самостоятелно, когато се налага едновременно приложение с аминогликозиди.

В случаите когато се препоръчва едновременно прилагане, ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТМ АПТАФАРМА е съвместим за едновременно приложение чрез Y-образен порт на инфузионна система само със следните аминогликозиди при описаните по-долу условия:

Амино-гликозид	Пиперацилин/ Тазобактам АптаФарма Доза	Пиперацилин/ Тазобактам АптаФарма обем на разредителя (ml)	Аминогликозид Дозов интервал* (mg/ml)	Подходящи разтворители
Амикацин	2 g/0,25 g 4 g/0,5 g	50, 100, 150	1,75 – 7,5	0,9% натриев хлорид или 5% глюкоза
Гентамицин	2 g/0,25 g 4 g/0,5 g	50, 100, 150	0,7 – 3,32	0,9% натриев хлорид или 5% глюкоза

\* Дозата на аминогликозида трябва да се съобрази с теглото на пациента, състоянието на инфекцията (сериозна или животозастрашаваща) и бъбречната функция (креатининов клирънс).

Съвместимостта на ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТМ АПТАФАРМА с други аминогликозиди не е установена. Само описаните в по-горната таблица концентрации и разтворители за амикацин и гентамицин, и съответните дозировки на ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТМ АПТАФАРМА, са установени като съвместими за едновременно приложение чрез Y-образен порт на инфузионна система. Едновременното приложение чрез Y-образния порт на инфузионната система по начин, различен от изброения по-горе, може да доведе до инактивиране на аминогликозида от ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТМ АПТАФАРМА.

За несъвместимости вж. точка 6.2.

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

Само за еднократна употреба. Изхвърлете всеки неизползван разтвор.

#### 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Apta Medica Internacional d.o.o.  
Likožarjeva ulica 6  
1000 Ljubljana  
Словения



**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТМ АПТАФАРМА 2 g/0,25 g  
ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТМ АПТАФАРМА 4 g/0,5 g

Per. №

Per. №

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

Дата на първо разрешаване:

Дата на последно подновяване:

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

22.01.2025

