

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

КОМПЕТЕНТНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20110077
Разрешение №	21630 / 22.03.2013
Срок на действие №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Пиперацилин/Тазобактам Авантекс 4 g/0,5 g прах за инжекционен разтвор
Piperacillin/Tazobactam AvantX 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*)
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 е показан за лечение на следните инфекции при възрастни и деца над 2-годишна възраст (вж. точки 4.2 и 5.1).

Възрастни и юноши

- Тежка пневмония, включително 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 диабетно стъпало инфекции)

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

Пиперацилин/тазобактам може да се използва при неутропенични пациенти с треска, за която се предполага че е резултат от бактериална инфекция.

Деца на възраст от 2 до 12 години

- Интраабдоминални инфекции при деца до 12 години

При хоспитализирани деца от 2 до 12 години пиперацилин/тазобактам е показан за лечение на интраабдоминални инфекции, включително апендицит, усложнен с руптура или абсцес, перитонит и инфекции на жлъчните пътища. Употребата на продукта при тази индикация при деца под 2 години не е проучвана (вж. точка 4.2).

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

Трябва да се вземат предвид и официалните ръководства за правилна употреба на антибактериалните



средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата и честотата на приложение на пиперацилин/тазобактам 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 тазобактам, приложена на всеки 8 часа.

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

Следната таблица обобщава честотата на приложение и препоръчителната доза при възрастни и юноши в зависимост от показанието или заболяването:

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 диабетно стъпало инфекции)

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 лекарствена токсичност; дозата на лекарствения продукт и интервалът на приложение трябва да се коригират съобразно с това):

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

При пациенти на хемодиализа, допълнителна доза от 2 g/0,25 g пиперацилин/тазобактам трябва да бъде приложена след всяко диализиране, поради това, че при хемодиализа се отстраняват 30% -50% пиперацилин за 4 часа.

Увреждане на чернодробната функция

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

Дозиране при 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.



Деца на възраст от 2 до 12 години

Препоръчителна дозировка

Деца с неутропения

Препоръчителната доза за деца с нормална бъбречна функция с тегло по-малко от 50 kg е 90 mg/kg Пиперацилин/Тазобактам Авантекс (80 mg пиперацилин/10 mg тазобактам) на всеки 6 часа с подходящата доза аминогликозиди.

При деца с тегло над 50 kg дозировката е като при възрастни, в комбинация с подходящата доза аминогликозиди.

Деца с интраабдоминална инфекция

Препоръчителната доза за деца на възраст от 2 до 12 години с тегло до 40 kg и с нормална бъбречна функция е 112,5 mg/kg Пиперацилин/Тазобактам Авантекс (100 mg пиперацилин/12,5 mg тазобактам) на всеки 8 часа.

При деца на възраст от 2 до 12 години с тегло над 40 kg и с нормална бъбречна функция дозировката е както при възрастни, т.е. 4,5 g Пиперацилин/Тазобактам Авантекс (4 g пиперацилин/0,5 g тазобактам) на всеки 8 часа.

Препоръчителният курс на лечение е минимум 5 дни и максимум 14 дни, като се има предвид, че приложението на лекарството трябва да продължи поне 48 часа след изчезване на болестните симптоми.

Деца на възраст от 2 до 12 години с бъбречна недостатъчност: лечение на интраабдоминални инфекции

Фармакокинетиката на пиперацилин/тазобактам не е проучвана при деца с бъбречно увреждане. Препоръчва се следната корекция на дозата при деца с бъбречно увреждане на възраст от 2 до 12 години:

Креатининов клирънс (ml/min)	Пиперацилин/тазобактам (препоръчителна доза)
>50	112,5 mg/kg (100 mg пиперацилин/12,5 mg тазобактам) на 8 часа
≤50	78,75 mg/kg (70 mg пиперацилин/8,75 mg тазобактам) на 8 часа

Употреба при деца под 2 годишна възраст

Безопасността и ефикасността на пиперацилин/тазобактам при деца на възраст от 0-2 години не е установена.

Няма налични данни от контролирани клинични изпитвания.

Продължителност на лечението

Обичайната продължителност на лечението за повечето показания е в рамките на 5-14 дни. Независимо от това, продължителността на лечението се определя от тежестта на инфекцията, вида на патогена (патогените) и клиничното и микробиологичното подобрение на пациента.

Път на въвеждане

Пиперацилин/тазобактам 4 g / 0,5 g се прилага чрез бавно интравенозно инжектиране (3-5 минути) или като интравенозна инфузия (в рамките на 30 минути).

Комбинирано прилагане на Пиперацилин/Тазобактам Авантекс с аминогликозиди

Поради инактивирането на аминогликозидите *in vitro* от бета-лактамните антибиотици, е препоръчително Пиперацилин/Тазобактам Авантекс и аминогликозиди да не се прилагат едновременно. В случай, че е предписана и съпътстваща терапия с аминогликозид,



Пиперацилин/Тазобактам Авантекс и аминогликозидите трябва да се приготвят и разреждат отделно, както и лекарствените продукти да се въвеждат поотделно (вж. точка 6.2).

За указания относно приготвянето, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества и към други пеницилинови антибактериални средства.

Анамнеза за остра, тежка алергична реакция към друго бета-лактамно активно вещество (напр. цефалоспорин, монобактам или карбапенем).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При избора на пиперацилин/тазобактам за лечението на всеки отделен пациент трябва да се имат предвид индикациите на употребата на широкоспектърен полусинтетичен пеницилин, основано на фактори като тежестта на инфекцията и разпространението на резистентността на други подходящи антибактериални средства.

Преди започване на лечение с пиперацилин/тазобактам трябва да се съберат подробни данни за предшестващи прояви на свръхчувствителност към пеницилини, други бета-лактами (напр. цефалоспорици, монобактами, карбапенеми) и други алергени. При пациенти, лекувани с пеницилинови антибиотици, включително пиперацилин/тазобактам са наблюдавани сериозни и понякога фатални (анафилактични/анафилактоидни реакции [включително шок]). Такива реакции е по-вероятно да настъпят при пациенти с данни за свръхчувствителност към множество алергени. При тежки реакции на свръхчувствителност, приложението на антибиотика трябва да се преустанови и може да се наложи приложение на епинефрин и други спешни мерки.

Антибиотико асоцииран 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. В тези случаи приложението на пиперацилин/тазобактам трябва да се преустанови.

Лечението с пиперацилин/тазобактам може да доведе до появата на резистентни микроорганизми, които могат да причинят суперинфекции.

При някои пациенти, приемащи бета-лактамни антибиотици са наблюдавани кръвотечения. Тези прояви понякога са свързани с промени в коагулационните тестове като време на съсирване, тромбоцитна агрегация, 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 предприеме подходяща терапия.

Могат да се появят левкопения и неутропения, 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.

Този лекарствен продукт съдържа 216 мг (9,36 mmol) натрий на флакон. Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

Може да настъпи хипокалиемия при пациенти с ниски стойности на калий или такива, получаващи съвместно лечение с лекарствени продукти, които могат да понижат нивата на калий. При тези пациенти се препоръчват периодичен контрол на електролитите.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



Недеполяриращи мускулни релаксанти

При едновременната употреба на пиперацилин с векурониум се удължава нервно-мускулната блокада, предизвикана от векурониум. Поради сходния им механизъм на действие се очаква нервно-мускулната блокада, предизвикана от който и да е от останалите неполяриращи миорелаксанти, може да се удължи в присъствие на пиперацилин.

Перорални антикоагуланти

При едновременна употреба на пиперацилин/тазобактам с хепарин, перорални антикоагуланти и други лекарства, които могат да окажат влияние върху системата на кръвосъсирване, включително тромбоцитните функции, трябва редовно да се правят изследвания на факторите на кръвосъсирването 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 едновременното приложение на пробенецид и пиперацилин/тазобактам предизвиква удължаване на времето на полуживот и понижаване на бъбречния клирънс както на пиперацилин, така и на тазобактам. Независимо от това, максималните плазмени концентрации и на двете лекарства остават непроменени.

Аминогликозиди

Пиперацилин самостоятелно или в комбинация с тазобактам, не повлиява съществено фармакокинетиката на тобрамицин при пациенти с нормална бъбречна функция и леко до умерено увреждане на бъбречната функция. Фармакокинетичните свойства на пиперацилин, тазобактам и на M1 метаболита също не се повлияват значително от приложението на тобрамицин.

Инактивиране на тобрамицин и гентамицин от пиперацилин се наблюдава при пациенти с тежко увреждане на бъбречната функция.

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

Ванкомицин

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

Ефекти върху лабораторните изследвания

Както и при другите пеницилини неензимните методи за определяне на глюкоза в урината могат да дадат фалшиво положителни резултати. Поради това се препоръчва използването на ензимни тестове за определяне на глюкоза в урината по време на лечението с пиперацилин/тазобактам.

Голям брой химични методи за определяне 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 даде положителен резултат.

Използването на Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA tests може да доведе до фалшиво



положителни резултати при пациенти, лекувани с пиперацилин/тазобактам. Известни са кръстосани реакции с не-*Aspergillus* полизахариди и полифуранози с теста Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA.

Положителните резултати при изброените по-горе тестове при пациенти, лекувани с пиперацилин/тазобактам трябва да се потвърдят и с друг диагностичен метод.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от 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 не трябва да се употребява по време на бременност, освен ако не е категорично наложително, т.е. ако очакваната полза значително превишава възможния риск за бременната жена и плода.

Кърмене

Пиперацилин се екскретира в ниски концентрации в човешката кърма. Концентрациите на тазобактам в човешката кърма не са проучвани.

Фертилитет

Проучване на фертилитета 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 по отношение ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често докладваните нежелани лекарствени реакции (наблюдавани при 1 до 10 от 100 пациента) са диария, повръщане, гадене и обрив.

В таблицата по-долу, нежеланите реакции са подредени по системо-органи класове, съобразно терминологията на MedDRA. При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции са представени по ред на намаляване на тяхната сериозност.

Системо-органи класове	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)	Много редки ($< 1/10\,000$)
Инфекции и инфестации		кандида суперинфекция		
Нарушения на кръвта и лимфната система		левкопения, неутропения, тромбоцитопения	анемия, хемолитична анемия, пурпура, епистаксис, удължено време на кръвене, еозинофилия	агранулоцитоза, панцитопения, удължено активирано паричално тромбoplastин време, тромбоцитопения, еозинофилия



				положителен директен тест на Кумбс, тромбоцитемия
Нарушения на имунната система		свръхчувствителност	анафилактични/анфилактоидни реакции (включително шок)	
Нарушения на метаболизма и храненето				хипокалиемия, понижена кръвна захар, понижен серумен албумин, понижен общ белтък
Нарушения на нервната система		главоболие, безсъние		
Съдови нарушения		хипотензия, тромбофлебит, флебит	зачервяване	
Стомашно-чревни нарушения	диария, повръщане, гадене	жълтеница, стоматит, констипация, диспепсия	псевдомембранозен колит, коремна болка	
Хепатобилиарни нарушения		повишени нива на аланин аминотрансфераза, повишени нива на аспартат аминотрансфераза	хепатит, увеличени нива на билирубин в кръвта, повишени нива на алкална фосфатаза в кръвта, увеличени нива на гама-глутамилтрансфераза	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	обрив, включително макулопапуларен обрив	уртикария, пруритус	еритема мултиформе, булозен дерматит, екзантем	токсична епидермална некролиза, екзантем, синдром на Стивънс-Джонсън
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			артралгия, миалгия	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		увеличени нива на креатинин в кръвта	бъбречна недостатъчност, тубулоинтестинален нефрит	увеличени нива на урея в кръвта
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		пирексия, реакции на мястото на инжектиране		



Терапията с пиперацилин се свързва с повишена честота на фебрилни състояния и обрив при пациенти с цистифиброза.

4.9 Предозиране

Симптоми

Съществуват постмаркетингови съобщения за предозиране с пиперацилин/тазобактам. Голяма част от проявените признаци, включително гадене, повръщане и диария са наблюдавани и при обичайната препоръчителна доза. Може да се наблюдава повишена нервно-мускулна възбудимост или гърчове, ако са приложени по-високи от препоръчителните дози интравенозно (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 е поддържащо и симптоматично в зависимост от клиничното състояние на пациента.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

АТС код: J01CR05.

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

Механизъм на действие

Пиперацилин е широкоспектърен, полусинтетичен пеницилин, който упражнява бактерицидно действие чрез инхибиране на синтеза на клетъчната стена и на клетъчния септум.

Тазобактам е структурно сходен с пеницилините и е инхибитор на голям брой бета-лактамази, които обикновено причиняват резистентност към пеницилини и цефалоспорини, но не инхибира AmpC ензимите или метало-бета-лактамази. Тазобактам разширява антибиотичния спектър на пиперацилин, като обхваща допълнително и голям брой бета-лактамаза продуциращи бактерии, които имат придобита резистентност към пиперацилин, когато е използван самостоятелно.

Връзка фармакокинетика/фармакодинамика

Времето, за което антибиотика остава над минималната инхибираща концентрация ($T > MIC$) се счита за основният определящ фармакодинамичен фактор за ефикасността на пиперацилин.

Механизъм на резистентност

Двата основни механизма на резистентност към пиперацилин/тазобактам са:

- Инактивиране на пиперацилин от бета-лактамазите, които не се инхибират от тазобактам. Тазобактам инхибира бета-лактамази от молекулен клас B, C и D. В допълнение тазобактам не осигурява защита срещу широкоспектърни бета-лактамази (ESBLs) от молекулен клас A и D ензимни групи.



- Изменение на пеницилин-свързващите протеини (PBPs), което намалява афинитета на пиперацилин към прицелните молекули в бактериите.

Като допълнение, промени в пропускливостта на бактериалната мембрана, както и експресията мултилекарствени ефлукс-помпи, може да причини или да допринесе за поява на резистентност към пиперацилин/тазобактам, особено при Грам-отрицателни бактерии.

Гранични стойности

EUCAST клинични гранични стойност на MIC за пиперацилин /тазобактам (2009-12-02, v1). За целите на изследването на чувствителността, концентрацията на тазобактам е фиксирана при 4 mg/l.

Патоген	Видово-свързани гранични стойности (S<R>)
Enterobacteriaceae	8/16
Pseudomonas	16/16
Грам-отрицателни и грам-положителни анаероби	8/16
Не-видово свързани гранични стойности	4/16

Чувствителността на *streptococci* се основава на чувствителността към пеницилин.

Чувствителността на *staphylococci* се основава на чувствителността към оксацилин.

Чувствителност

Разпространението на придобитата резистентност може да варира географски и във времето за определени видове и е желателно да се използва местна информация за резистентността, особено когато се лекуват тежки инфекции. Ако е необходимо трябва да се потърси експертно мнение, когато местното разпространение на резистентността е такова, че ползата от лекарството при някои видове инфекции е под въпрос.

Групиране на видовете микроорганизми в зависимост от чувствителността им към пиперацилин/тазобактам
Обичайно чувствителни видове
<u>Аеробни Грам-положителни микроорганизми</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> метицилин- чувствителен [†] <i>Staphylococcus species</i> , коагулаза – негативни, метицилин – чувствителни <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Група B streptococci</i>
Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Анаеробни Грам-положителни микроорганизми</u> <i>Clostridium species</i> <i>Eubacterium species</i> <i>Peptostreptococcus species</i> .
<u>Анаеробни Грам-отрицателни микроорганизми</u> <i>Bacteroides fragilis</i> gr <i>Fusobacterium species</i> <i>Porfiromonas species</i> <i>Prevotella species</i>
БАКТЕРИАЛНИ ВИДОВЕ, ПРИ КОИТО ПРИДОБИТАТА РЕЗИСТЕНТНОСТ МОЖЕ ДА Е ПРОБЛЕМ



<u>Аеробни Грам-положителни микроорганизми</u> <i>Enterococcus faecium</i> ^{§,+} <i>Streptococcus pneumonia</i> <i>Streptococcus viridas group</i> <u>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> [§] <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter species</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumonia</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia ssp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i>
МИКРООРГАНИЗМИ С ВРОДЕНА РЕЗИСТЕНТНОСТ <u>Аеробни Грам-положителни микроорганизми</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i> <u>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</u> <i>Legionella species</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^{+,£}
<u>Други микроорганизми</u> <i>Chlamydia pneumonia</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i>
[§] Видове с естествена, умерена чувствителност ⁺ Видове с високи честоти на резистентност (над 50%), наблюдавани в една или повече области/държави/райони в рамките на ЕС. [£] Всички метицилин резистентни стафилококи са резистентни към пиперацилин/тазобактам.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Максималните плазмени концентрации на пиперацилин и тазобактам след приложение на 4 g/0,5 g като интравенозна инфузия за 30 минути са 298 µg/ml и 34 µg/ml съответно.

Разпределение

Пиперацилин и тазобактам се свързват приблизително 30% с плазмените протеини. Протеиновото свързване на и на пиперацилин и на тазобактам не се повлиява от присъствието на другото лекарство. Протеиновото свързване на метаболита на тазобактам е незначително.

Пиперацилин/тазобактам се разпределя широко в тъканите и телесните течности, включително чревната лигавица, жлъчния мехур, белите дробове, жлъчния сок и костите. Средните концентрации в тъканите обикновено са 50 до 100% от тези в плазмата. Както и при другите пеницилини, разпределението в цереброспиналната течност е ниско при индивиди с невъзпалени менинги.

Биотрансформация

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

Елиминиране

Пиперацилин и тазобактам се елиминират през бъбреците чрез гломерулна филтрация и тубуларна 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 85% от приложената доза се отделя в непроменен вид, а останалата част под формата на единствен метаболит. Пиперацилин, тазобактам и дезетилпиперацилин също така 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 до 1,2 часа и не се влияе от дозата или продължителността на инфузията. Елиминационният полуживот на пиперацилин и тазобактам се увеличава с намаляването 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 с приблизително 25% и 18% съответно при пациенти с чернодробна цироза в сравнение със здрави индивиди.

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

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

Деца

При популяционен 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. За деца на възраст от 2-9 месеца, установеният клирънс е 80% от тази стойност. Средната (SE) за популацията стойност 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 за пиперацилин и тазобактам е с 32% и съответно 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 са наблюдавани различия във фармакокинетиката на пиперацилин или тазобактам при здрави доброволци азиатци (n=9) и от бялата раса (n=9), на които са приложени 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 проучвания за токсичност при многократно прилагане и генотоксичност. Не са провеждани проучвания за канцерогенност с пиперацилин/тазобактам.

При проучване върху фертилитета и общата репродуктивност при плъхове, при което интраперитонеално се въвежда тазобактам или комбинацията пиперацилин/тазобактам, се наблюдава намаляване на броя на родените малки, както и увеличаване на броя фетуси със закъснена осификация и изменения на ребрата, едновременно с токсичност при майката. Фертилитетът на F2 поколенията и ембрионалното развитие на F2 поколенията не са нарушени.

Проучвания върху тератогенността, при които интраперитонеално се въвежда тазобактам или



комбинацията пиперацилин/тазобактам при мишки и плъхове е довело до леко намаляване на теглото на плода при плъхове при дози токсични за майката, но не е показало тератогенни ефекти. Нарушено е пери/постнаталното развитие (намалено тегло на малките, увеличен брой на мъртвите раждания, увеличение на смъртността при малките), едновременно с токсичност за майката след интраперитонеално приложение на тазобактам или на 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 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 натриев бикарбонат. Пиперацилин/тазобактам е несъвместим с разтвор от Рингер лактат.

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

6.3 Срок на годност

Прах за инжекционен разтвор: 3 години.

Няма специални изисквания за съхранение.

Приготвяне и разреждане: приготвените и/или 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 затвореният флакон е без специални условия на съхранение.

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

6.5 Данни за опаковката

Пиперацилин/Тазобактам Авантекс се предлагат в стъклени флакони, съдържащи пиперацилин 2 g/тазобактам 250 mg и имат вместимост 20 ml x 10 бр.

Пиперацилин/Тазобактам Авантекс се предлагат в стъклени флакони, съдържащи пиперацилин 4 g/тазобактам 0,5 g и имат вместимост 50 ml x 10 бр.

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 Авантекс 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 поставя 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% декстроza във вода).
- Разтвор (5% декстроza и 0,9% натриев хлорид във вода).

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

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PANPHARMA LABORATORIES
Zone Industriale du Clairay-Luitre,
35133 Fougères,
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20110077/28.01.2011

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

28.01.2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/2012

