

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

**1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Пиперацилин/Тазобактам Новамед 4,0 g/0,5 g прах за инжекционен разтвор  
 Piperacilin/Tazobactam Novamed 4,0 g/0,5 g powder for solution for injection

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всеки флакон съдържа: 4,0 g/0,5 g

Пиперацилин натрий 4,0 g

Тазобактам натрий 0,5 g

За помощните вещества вж. точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

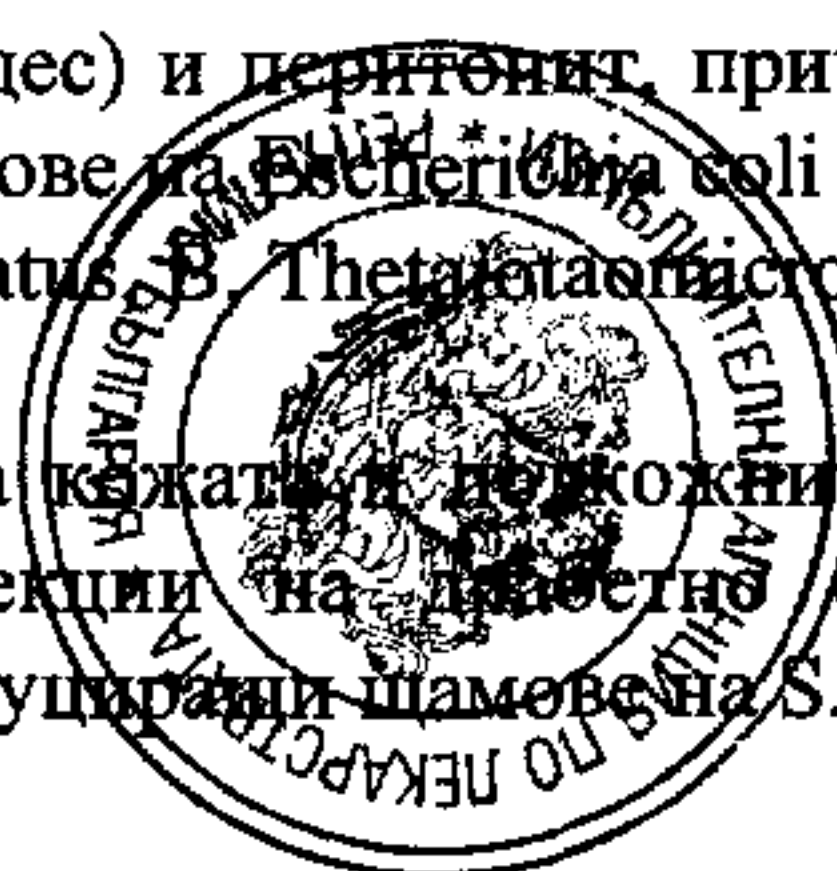
Прах за инжекционен разтвор.

Прах с бял или белезникав цвят.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ****4.1 Терапевтични показания.**

Пиперацилин/тазобактам е показан за лечението на следните инфекции, причинени от чувствителни микроорганизми (вж. Точка 5.1 Фармакодинамични свойства):

- Пиперацилин/тазобактам е показан за лечение на нозокомиална пневмония (умерена до тежка), причинена от пиперацилин-резистентни,  $\beta$ -лактамаза продуциращи щамове на *Staphylococcus aureus* и пиперацилин/тазобактам чувствителни *Acinetobacter baumannii*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*. (Нозокомиална пневмония, причинена от *Pseudomonas aeruginosa* трябва да се третира в комбинация с аминоглюкозиди).
- Придобита в обществото пневмония (само умерено тежки случаи), причинени от пиперацилин-резистентни,  $\beta$ -лактамаза продуциращи щамове на *H. Influenzae*.
- Апендицит (усложнен с руптура или абсцес) и перитонит, причинени от пиперацилин-резистентни,  $\beta$ -лактамаза продуциращи щамове на *Escherichia coli* или следните членове на групата *Bacteroides fragilis*: *B. Fragilis*, *B. Ovatus*, *B. Theta*, *Theta* или *B. Vulgatus*.
- Неусложнени и усложнени инфекции на кожата и кожните тъкани, включително целулит, кожни абсцеси, исхемични/инфекции на диабетно стъпало, причинени от пиперацилин-резистентни,  $\beta$ -лактамаза продуциращи щамове на *S. Aureus*.



- Ендометрит след раждане или възпаление на таза, причинени от пиперацилин-резистентни,  $\beta$ -лактамаза продуциращи щамове на E. Coli.
- Инфекции, причинени от пиперацилин-чувствителни организми за които е доказано, че пиперацилин е ефективен са също показани за лечение с Пиперацилин/тазобактам, поради съдържанието на пиперацилин.
- Начално емпирично лечение на пациенти с прояви на фебрилна неутропения\*.

Да се вземат предвид националните указания относно бактериална резистентност и за адекватното използване и предписване на антибиотици.

\*При фебрилна неутропения, пиперацилин/тазобактам се използва за комбинирана терапия с друг антибиотик от подходящия спектър, за предпочитане аминогликозид. Прилага се емпирично лечение при проява на фебрилитет на пациенти с неутропения.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### Възрастни и деца над 12 години

Общата дневна доза зависи от тежестта и локализацията на инфекцията и може да варира от 2,0 g/0,25 g до 4,0 g/0,5 g пиперацилин/тазобактам, прилагани на всеки шест или осем часа.

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

При пациенти с фебрилна неутропения се препоръчва доза от пиперацилин/тазобактам 4,0 g /0,5 g, прилаган на всеки шест часа в комбинация с аминогликозид.

### Деца под 12 години

#### \* *Интраабдоминални инфекции*

- За деца между 2 и 12 години, с тегло  $\leq 40$  kg, и нормална бъбречна функция, се препоръчва доза от пиперацилин/тазобактам 100 mg/12,5 mg на килограм телесно тегло, на всеки осем часа.

- За деца между 2 и 12 години, с тегло над 40 kg и нормална бъбречна функция, се препоръчва дозировка като при възрастните пациенти, т.е. пиперацилин/тазобактам 4,0 g/0,5 g тазобактам, на всеки 8 часа.

#### \* *Прояви на фебрилна неутропения*

При деца с тегло под 50 kg дозата се определя от пиперацилин/тазобактам 80 mg/10 mg/kg телесно тегло, приемани на всеки 6 часа в комбинация с аминогликозид.

Поради липса на достатъчни данни пиперацилин/тазобактам не трябва да се прилага при деца под 2 години.

### Продължителност на лечение

Продължителността на лечението зависи от тежестта на инфекцията, от



микробиологичното и клинично подобрене на пациента. Препоръчва се минимален курс на лечение от 5 дни и максимален курс до 14 дни, като приемът на лекарствения продукт се прекратява поне 48 часа след отзвучаване на клиничните симптоми и прояви.

При тежки инфекции, лечението с пиперацилин/тазобактам трябва да продължи поне седем дни. Обикновено продължава още 48 часа след изчезването на симптомите и фебрилитета.

### Пациенти в старческа възраст

Не се изисква промяна на дозировката поради възрастта на пациента. При тази възрастова група дозировката се променя при наличие на бъбречна недостатъчност.

### Пациенти с бъбречна недостатъчност

При пациенти с бъбречна недостатъчност е наложителна промяна на дозировката.

#### - Възрастни и деца над 12 години

Препоръчителните дневни дози са следните:

Креатининов клирънс (ml/min)	Препоръчителни дози пиперацилин/тазобактам
20 - 80	Не се налага промяна на дозата
< 20	8,0 g/1,0 g/дневно, разпределени на дози по 4,0/0,5 g на всеки 12 часа

При пациенти на хемодиализа максималната доза е 8,0 g/1,0 g пиперацилин/тазобактам. Освен това при хемодиализата се отнема 30% - 50% от пиперацилин в продължение на 4 часа, се прилага допълнителна доза от 2,0 g/0,25 g пиперацилин/тазобактам след всяка хемодиализа.

#### - Деца между 2 и 12 години

Няма данни за приложението на пиперацилин/тазобактам при деца от 2 до 12 години с нарушена бъбречна функция. Все пак при такива случаи се препоръчва следната дозировка:

#### \* Деца с коремни инфекции

Креатининов клирънс (ml/min)	Препоръчителни дози пиперацилин / тазобактам
> 50 mL/min	Не се налага корекция на дозата
≤ 50 mL/min	70 mg/8,75 mg/kg пиперацилин/ тазобактам на всеки 8 часа

Дозировката е само приблизителна. Всеки пациент трябва внимателно да се наблюдава за токсични прояви при прилагането на лекарствения продукт и съответно определяне на по-подходяща дозировка.

Няма данни за промяна на дозировката при пациенти с неутропения и бъбречна недостатъчност.



### **Пациенти с чернодробна недостатъчност**

Не се изисква промяна на дозировката на пиперацилин/тазобактам при пациенти с бъбречна недостатъчност.

### **Начин на приложение**

Пиперацилин/Тазобактам Новамед 4,0 g/0,5 g се прилага чрез бавно интравенозно инжектиране (3-5 минути) или чрез инфузия (20-30 минути), (вж. точка 6.6 Указания за употреба).

### **4.3 Противопоказания**

Пиперацилин/тазобактам е противопоказан при пациенти с данни за свръхчувствителност към пеницилини и/или цефалоспорини или на бета-лактамазни инхибитори.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Има данни за пациенти с установена свръхчувствителност спрямо пеницилини, при които се наблюдават тежки реакции след лечение с цефалоспорини. Преди започване на лечението се препоръчва внимателно изследване за наличието на свръхчувствителност спрямо пеницилини, цефалоспорини и други алергени. Съобщават се тежки реакции на свръхчувствителност, някои с фатален изход (анафилаксия/анафилактоидна реакция, включително и шок) при пациенти, лекувани с пеницилини, включително и с пиперацилин/тазобактам (вж. точка 4.8 Нежелани реакции). По-голяма вероятност за поява на тези реакции има при хора с установена предшестваща свръхчувствителност на множество алергени. Ако по време на лечението с Пиперацилин/Тазобактам Новамед 4,0 g/0,5 g, се появи тежка алергична реакция, приложението на антибиотика се прекратява. Тежките реакции на свръхчувствителност могат да наложат използване на епинефрин и други спешни мерки.

При по-голямата част от антибактериалните агенти се наблюдава от лека до много тежка форма на псевдомембранозен колит, изразяваща се в персистираща диария, която може да се окаже заплаха за живота. Важно е да се има предвид и тази възможност, ако по време на лечението с пиперацилин или след приключването му се появи диария или колит. Леките случаи обикновено отзвучават след прекратяване на лечението, докато при средна и висока степен на тежест би трябвало освен терапия с водно солеви разтвори да се предвиди и лечение с антибактериален препарат с ефикасно действие спрямо *Clostridium difficile* (вж. точка 4.8 Нежелани реакции). Противопоказани са лекарствени продукти, които потискат перисталтиката.

Независимо, че пиперацилин/тазобактам притежава характерната за пеницилиновата група ниска токсичност, при продължително лечение може да се появи неутропения и левкопения, поради което се препоръчва периодично мониториране на бъбречната и чернодробната функция и кръвната картина.

При някои пациенти, лекувани с бета-лактамни антибиотици са наблюдавани кръвотечения. В някои случаи тези реакции се свързват с отклонения на параметрите на кръвосъсирване, като времето на кръвосъсирване, тромбоцитна агрегация и



протромбиново време, които са по-вероятни при пациенти с бъбречна недостатъчност. При хеморагични прояви антибиотикът се прекратява и се назначава подходящо лечение (вж. точка 4.8 Нежелани реакции).

Този продукт съдържа 2,35 mEq (54 mg) натрий на грам пиперацилин, което може да увеличи общия прием на натрий на пациента. При пациенти с ниски стойности на калий може да се предизвика хипокалемия. При тези пациенти се препоръчват периодичен контрол на електролитите.

Да се има предвид възможността от поява на резистентни микроорганизми, което може да причини тежки инфекции, по-специално при продължителен курс на лечение. В такива случаи се прилагат подходящи мерки.

Както и при другите пеницилинови продукти, ако интравенозно се прилагат дози, по-високи от препоръчаните, при пациентите може да настъпи нервно-мускулна възбудимост или гърчове (вж. точка 4.8 Нежелани реакции).

Употребата на антимикуробни препарати за кратки периоди във високи дози с цел лечение на гонорея може да потисне или да забави симптомите на сифилис в инкубационен период. Следователно преди започване на лечение, пациентите с гонорея трябва да бъдат изследвани и за сифилис. Необходимо е да се вземе материал за изследване в тъмно поле при пациенти със суспектни данни за първична лезия, а серологични тестове за сифилис да се извършват в продължение поне на четири месеца.

#### **4.5 Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие**

Смесването на  $\beta$ -лактамни антибиотици с аминогликозиди ин витро могат да доведат до значително инактивиране на аминогликозидите. Установено е инактивиране на аминогликозиди в присъствие на лекарства от пеницилиновата група. Приема се образуване на комплекси пеницилин-аминогликозиди. Тези комплекси са микробиологично неактивни и с неизвестна токсичност. Доказано е, че последващо приложение на пиперацилин/тазобактам с тобрамицин при пациенти с нормална бъбречна функция и леко до умерено бъбречно увреждане, умерено понижава серумните концентрации на тобрамицин, но не повлиява съществено фармакокинетиката на тобрамицин. Когато аминогликозидите се прилагат в комбинация с пиперацилин в терминалния стадий на бъбречното заболяване, което изисква хемодиализа, концентрациите на аминогликозидите (специално тобрамицин) могат значително да се увредят и трябва да бъдат мониторираны. Тъй като аминогликозидите не са еднакво чувствителни към инактивирането от пиперацилин, това трябва да се има предвид при избора на аминогликозид, когато се прилага в комбинация с пиперацилин при тези пациенти.

Едновременният прием на пробенецид и на пиперацилин/тазобактам предизвиква удължаване на полуживота и намалява бъбречния клирънс и на пиперацилин и на тазобактам, независимо че максималните концентрации в плазмата на двата препарата не се променят.

При едновременен прием на високи дози хепарин, перорални антокоагуланти и други лекарствени продукти, които могат да засегнат кръвосъсирването и/или образуването на



тромбоцити, параметрите на коагулация да се проверяват по-често и да се извършва редовен мониторинг.

Едновременното използване на пиперацилин и векуроний, удължава нервномускулния блокиращ ефект на същия. Поради сходния механизъм на действие, нервномускулната блокада, предизвикана от който и да е от останалите неполяризиращи миорелаксанти, може да се удължи в присъствието на пиперацилин.

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

### **Лабораторни изследвания**

Както и при другите пеницилини, приемането на пиперацилин/тазобактам може да доведе до фалшиво положителни резултати при изследване на глюкоза в урината при използване на методи, използващи редукция на медта. Поради това се препоръчва използването на тестове за глюкоза, основаващи се на ензимни глюкозо-оксидационни реакции.

При пациенти, лекувани с пиперацилин/ тазобактам се съобщава за фалшиво положителни резултати при изследване за установяване на *Aspergillus* (PLATELIA *Aspergillus* EIA). По-късно е установено, че тези пациенти не са имали инфекция с *Aspergillus*. Установява се кръстосана реакция между полизахариди и полифуранози, които не се дължат на *Aspergillus* и тест PLATELIA *Aspergillus* EIA.

Във връзка с това положителният резултат от теста за Platelia, направен на пациенти, лекувани с пиперацилин/ тазобактам трябва да се интерпретира внимателно и да се потвърди и от други диагностични изследвания.

### **4.6 Бременност и кърмене**

Няма данни за употребата на пиперацилин/тазобактам по време на бремеността и кърмене. Пиперацилин и тазобактам преминават през плацентата. Пиперацилинът се отделя в ниски концентрации в майчиното мляко; не са проучвани концентрациите на тазобактам в кърмата.

Бременните жени или кърмачки трябва да се лекуват с пиперацилин/тазобактам, само ако очакваният положителен ефект от лечението надвишава потенциалната опасност за плода.

### **4.7 Ефект върху способността за шофиране и работа с машини**

Няма данни за неблагоприятно влияние върху способността за шофиране или за работа с машини, при прием на продукта.

### **4.8 Нежелани реакции**

Нежеланите реакции се класифицират в следните категории

Много чести:	≥10%
Чести:	1% и <10%
Нечести:	≥0,1% и <1%



Редки:  $\geq 0,01\%$  и  $< 0,1\%$   
Много редки:  $< 0,01\%$

### **Инфекции и инфестации:**

Нечести: Кандидоза (висока степен на инфекция с микроорганизми от вида *Cándida*).

### **Нарушения на кръвта и лимфните съдове:**

Нечести: Левкопения, неутропения, тромбоцитопения.

Редки: Анемия, кръвотечение (включително пурпура, епистаксия, продължително кръвотечение), еозинофилия, хемолитична анемия.

Много редки: Агранулоцитоза, положителен тест на Кумбс, панцитопения, удължаване на парциалното тромбoplastиново време, удължаване на протромбиновото време, тромбоцитоза.

### **Нарушения на имунната система:**

Нечести: Реакции на свръхчувствителност.

Редки: Анафилаксия / анафилактоидни реакции (включително шок).

### **Нарушения на метаболизма и хранене:**

Много редки: Ниско съдържание на албумин в кръвта, хипогликемия, тотален спад на кръвните протеини, хипокалемия.

### **Нарушения на нервната система:**

Нечести: Главоболие, безсъние.

### **Сърдечни нарушения:**

Нечести: Хипотензия, флебит, тромбoфлебит.

Редки: Зачервяване.

### **Стомашни-чревни нарушения:**

Чести: Диария, гадене, повръщане.

Нечести: Запек, диспепсия, жълтеница, стоматит.

Редки: Коремна болка, псевдомембранозен колит.

### **Хепато-билиарни нарушения:**

Нечести: Увеличение на аланин аминотрансфераза (ALT), увеличение на апарат аминотрансфераза (AST).

Редки: Увеличение на билирубина, увеличение на алкалната фосфатаза в кръвта, увеличение на гама глутамилтрансфераза.

### **Нарушения на кожата и подкожната тъкан:**

Чести: Обрив на кожата

Нечести: Сърбеж, уртикария.

Редки: Булозен дерматит, еритема мултиформе.

Много редки: Синдром на Stevens-Johnson, епидермална токсична некролиза.

### **Нарушения на костите, мускулно-скелетната система:**

Редки: Артралгия, мускулна болка.



### **Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:**

Нечести: Увеличено съдържание на креатинин в кръвта.

Редки: Интерстициален нефрит, бъбречна недостатъчност.

Много редки: Увеличаване на серумните нивата при бъбречната функция (урея, креатинин).

### **Общи нарушения и ефекти на мястото на приложения:**

Нечести: Температура, реакция на мястото на приложение.

Редки: Ригидност.

Лечението с пиперацилин се свързва с повишаване на телесната температура и обрива, при пациенти с кистозна фиброза.

## **4.9 Предозиране**

Съобщават се случаи на предозиране при употребата на Пиперацилин/Тазобактам. В по-голямата част от случаите се появяват гадене, повръщане, диария, които се съобщават и при прилагането на препоръчаните терапевтични дози. При пациентите, получили по-висока от препоръчаната доза, са наблюдавани повишена нервно-мускулно възбудимост или гърчове, особено в случаите на съпътстваща бъбречна недостатъчност.

При поява на двигателна свръхвъзбудимост са показани антиконвулсанти (например диазепам или барбитурати).

Лечението може да бъде симптоматично и зависи от клиничното състояние на пациента.

Много високите концентрации на пиперацилин или тазобактам в кръвта, могат да се намалят чрез хемодиализа.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА.**

### **5.1 Фармакодинамични свойства.**

Фармакотерапевтична група: комбинация от полусинтетичен антибиотик пиперацилин натрий и бета-лактамазен инхибитор тазобактам натрий; АТС код: J01CR 05.

Пиперацилин е полусинтетичен широкоспектърен пеницилин, който упражнява бактерицидно действие чрез инхибиране на синтеза на клетъчната стена и на клетъчния септум. Тазобактам, представлява сулфон на триазолилметил пенициланова киселина и е инхибитор на многобройни бета-лактамази, вкл. ензимите медиранни от плазмиди и хромозоми, които често обуславят наличието на резистентност към пеницилин и цефалоспорини. Следователно наличието на тазобактам във формулата на пиперацилин/тазобактам засилва и разширява антибиотичния спектър на пиперацилина.

Стойностите на минималната инхибираща концентрация (МИК), които позволяват да се установи границата между чувствителните, междинни или резистентните микроорганизми са следните (критерии NCCLS).

### **СТОЙНОСТИ НА МИНИМАЛНАТА ИНХИБИРАЩА КОНЦЕНТРАЦИЯ (СМИ)**

	Чувствителни	Междинни	Резистентни
--	--------------	----------	-------------



<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 16/4 mg/L	32-64/4 mg/L	≥ 128/4 mg/L
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 64/4 mg/L	-	≥ 128/4 mg/L
Аеробни бацили (с изключение на <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )	≤ 16/4 mg/L	32-64/4 mg/L	≥ 128/4 mg/L
<i>Haemophilus spp</i>	≤ 1/4 mg/L	-	≥ 2/4 mg/L
<i>Staphylococcus spp</i>	≤ 8/4 mg/L	-	≥ 16/4 mg/L
<i>Streptococcus spp</i>	≤ 1/4 mg/L	-	≥ 2/4 mg/L
<i>Enterococcus spp</i>	≤ 8/4 mg/L	-	≥ 16/4 mg/L
Анаероби	≤ 32/4 mg/L	64/4 mg/L	≥ 128/4 mg/L

### **ЧУВСТВИТЕЛНИ МИКРООРГАНИЗМИ**

#### **Грам-положителни аероби.**

- *Enterococcus faecalis*
- *Listeria monocytogenes*
- *Streptococcus pneumoniae* чувствителен на пеницилин
- *Streptococcus spp.*
- *Staphylococcus aureus* метицилин- чувствителен
- Коагулаза - негативни стафилококи метицилин - чувствителен

#### **Грам – отрицателни аероби:**

- *Acinetobacter lwoffii*
- *Citrobacter koseri*
- *Enterobacter aerogenes*
- *Escherichia coli*
- *Haemophilus influenzae*
- *Klebsiella spp.*
- *Branhamella catarrhalis*
- *Morganella morganii*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Proteus mirabilis*
- *Proteus vulgaris*
- *Providencia spp.*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Salmonella spp.*
- *Serratia spp.*
- *Shigella spp.*

#### **Анаеробни микроорганизми:**

- *Bacteroides fragilis gr*
- *Clostridium spp.*
- *Fusobacterium spp.*
- *Eubacterium spp.*
- *Peptostreptococcus spp.*
- *Prevotella spp.*



### **РЕЗИСТЕНТНИ МИКРООРГАНИЗМИ**

- *Staphylococcus aureus* метицилин - резистентен
- Коагулаза - негативни стафилококи метицилин - резистентен
- *Corynebacterium jeikeium*

- *Legionella spp.*
- *Chlamydia spp.*
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Rickettsia spp.*
- *Burkholderia cepacia*
- *Acinetobacter baumannii*
- *Ureaplasma urealyticum*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

При определени видове преобладаването на придобитата резистентност може да се промени с течение на времето и в зависимост от географските райони, поради което е желателно да се предостави информация, относно локалните данни за резистентност, особено при лечение на тежки инфекции. Предварителната информация дава насока при определяне на вероятността микроорганизмите да бъдат или не резистентни на пиперацилин/тазобактам.

#### Механизми за резистентност:

Най-честият механизъм за резистентност е произвеждането на плазмидни бета – лактамази, като OXA-1, TEM-1, TEM-2 или SHV-1 или IRT (Inhibitor Resistant-TEM), или хромозомни като непрекъснато производство на AmpC. Всички тези бета-лактамази предполагат намаляване на чувствителността на преди това чувствителните микроорганизми, тъй като при увеличаване на количеството ензим, част от тях избягват от действието на инхибитора и хидролизират асоциирания антибиотик.

Епидемиологичните проучвания, проведени в редица европейски страни доказват, че честотата на всеки механизъм за резистентност се променя в различните райони, което може да бъде свързано с различната употреба на бета-лактамните антибиотици в отделните страни.

## **5.2 Фармакокинетични свойства.**

### Разпределение

Максималните плазмени концентрации на пиперацилин и тазобактам се достигат веднага след интравенозната инфузия или инжектиране. Когато се прилага заедно с тазобактам, плазмените нива на пиперацилин са сходни с получените при еквивалентни дози пиперацилин, приложен самостоятелно. Все пак плазмените нива на тазобактам са по-високи, когато се прилага комбинирано.

Установено е по-високо (приблизително с 28%) от пропорционалното нарастване на плазмените нива на пиперацилин и тазобектам с повишаване на дозата от 2,5 g до 4,5 g на пиперацилин/тазобактам.

При здрави доброволци елиминационният полуживот е от 0,5 до 1,2 часа след приложение на еднократни или многократни дози и не се влияе от дозировката или от продължителността на инфузията.

Свързването с плазмените протеини при концентрации до 100 mcg/ml за пиперацилин и за тазобактам е съответно 21% и 23%.



Пиперацилин/тазобактам се разпределя в телесните тъкани и течности, включително чревната лигавица, жлъчен мехур, бели дробове и жлъчния сок.

Комбинацията пиперацилин/тазобактам преминава през плацентата.

Концентрациите, достигнати в гръбначно-мозъчната течност са ниски, но се увеличават при възпаление на менингите.

#### Метаболизъм

Пиперацилин не претърпява биотрансформация при хората. Тазобактам се метаболизира до отделен краен продукт, който не е активен микробиологично.

#### Екскреция

Пиперацилин и тазобактам се елиминират през бъбреците посредством гломерулна филтрация и активна секреция. Пиперацилин се екскретира бързо в непроменен вид, като в урината се открива 69% от приложената доза. Пиперацилин се елиминира и чрез жлъчката. Тазобактам и неговия метаболит се елиминират главно чрез бъбречна екскреция, като в урината се открива 80% от дозата в непроменен вид, а останалата част – под формата на метаболит.

#### **Нарушена бъбречната функция**

Полуживотът на пиперацилин и тазобактам се удължава с понижаването 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.

Пиперацилин и тазобактам се отстраняват от организма посредством хемодиализа, като в диализната течност се откриват 31% и 39% от дозите, съответно на пиперацилин и тазобактам. Пиперацилин и тазобактам се отстраняват от организма при перитонеална диализа 5% и 12% от дозата.

#### **Нарушена чернодробна функция**

Полуживотът на пиперацилин и тазобактам се удължава при нарушена чернодробна функция. Независимо от това не е необходима промяна в дозировката при пациенти с нарушена чернодробна функция.

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

Предклиничните данни не разкриват потенциална опасност за хората, според данните от конвенционалните проучвания за безопасност, токсичност при хронично приложени дози, генотоксичност, канцерогенен потенциал и токсичност на репродуктивно.

Комбинацията пиперацилин/тазобактам не е показвала данни за генотоксичност при проучванията на микробната мутагенност, при изследване на аномален синтез на ДНК, при изследване на мутацията на клетките на яйчиците на китайски хамстер, и при изследване на трансформацията на клетки на бозайник (BALB/c-3T3). *In vivo* комбинацията пиперацилин/тазобактам не води до хромозомни аберации при мишки, на

които са прилагани дози интравенозно.

Изследванията на възпроизводството на мишки не показва данни за увредена фертилност, причинена от пиперацилин, тазобактам или от пиперацилин/тазобактам.

## **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 прилагат едновременно с друг антибиотик, по-специално с аминогликозид, лекарствените продукти трябва да се въвеждат по отделно, 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: 2 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 48 часа в хладилник (2-8 °C), 24 часа при 25°C.

### **6.4 Специални предпазни мерки при 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 или 24 часа при температура 25 °C.

Неизползваният разтвор се изхвърля.

### **6.5 Данни за опаковката**

Флаконите Пиперацилин/Тазобактам Новамед 4,0 g/0,5 g има обемност 50 ml.



## 6.6 Указания за употреба и работа с препарата.

### Указания за приготвяне

#### Интравенозна инжекция

За по-лесно приготвяне на препарата, 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 g от продукта се разтваря в 5 ml стерилна вода за инжектиране. Пиперацилин/Тазобактам Новамед 4,0g/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 желанния обем (напр. 50 ml до 150 ml) с един от следните съвместими разтвори:

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

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

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

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Новамед ООД  
ул. „Овчо поле” N 122, София  
България

## 8. ПРОИЗВОДИТЕЛ

Laboratorio Reig Jofre, S.A.  
Avda. Gran Capitan. N 10.08970 Sant Joan Despi  
Barcelona, Испания



## 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

**9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА**

**10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

май 2008 г.

