

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ОД...
ДАТА 11-5642/04.09.09

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Пиперацилин Тазобактам Майлен 2 g/0,25 g прах за инжекционен или инфузионен разтвор

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон Пиперацилин Тазобактам Майлен 2 g/0,25 g съдържа: пиперацилин (като натриева сол) 2,0 g и тазобактам (като натриева сол) 0,250 g.
Съдържанието на натрий в един флакон е 4,70 mmol (108,0 mg).

За пълния списък на помощните вещества, вижте раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен или инфузионен разтвор
Бял до почти бял на цвят, лиофилен, стерил прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

Пиперацилин/тазобактам е показан за лечение на умерено тежки и тежки системни и/или локални бактериални инфекции, причинени от микроорганизми с доказана или подозирана беталактамна продукция:

Възрастни/юноши и пациенти в старческа възраст

Пневмония, придобита в обществото
Усложнени инфекции на пикочните пътища (вкл. пиелонефрит)
Интраабдоминални инфекции
Инфекции на кожата и меките тъкани
Бактериални инфекции при пациенти с неутропения

Деца от 2 до 12 години:

Бактериални инфекции при деца с неутропения.

Трябва да се има предвид официалните ръководства за правилното използване на антибактериални продукти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Пиперацилин/тазобактам може да се прилага чрез бавна интравенозна инжекция (най-малко 3 - 5 минути) или интравенозна инфузия (в продължение на 20-30 минути).

За приготвяне на разтворите вижте инструкцията в раздел 6.2 и 6.6.

Лечението на смесени инфекции, причинени от чувствителни към пиперацилин микроорганизми и беталактамаза произвеждащи микроорганизми чувствителни към пиперацилин/тазобактам по принцип не налага допълнително използване на друг антибиотик. При пациенти с придобити в обществото пневмонии и при инфекции при пациенти с неутропения пиперацилин/тазобактам може да се използва в комбинация с аминоглюкозид. В случай, че това се налага пиперацилин/тазобактам, както и аминоглюкозида трябва да се използват в техните пълни терапевтични дози.

Пациенти с неутропения, със симптоми за инфекция (напр. треска) трябва незабавно да получат емпирично лечение с антибиотик преди получаване на лабораторните резултати.

Възрастни и деца над 12 годишна възраст с нормална функция на бъбреците

Обичайната доза за възрастни и деца над 12 годишна възраст е 4 g/0,5 g пиперацилин/тазобактам



на всеки 8 часа.

Общата дневна доза зависи от тежестта и локализацията на инфекцията и може да варира от 2/0,25 g пиперацилин/тазобактам до 4/0,5 g пиперацилин/тазобактам, прилагани на всеки 6 или 8 часа.

При пациенти с неутропения препоръчителната доза е 4/0,5 g пиперацилин/тазобактам прилагана на всеки 6 часа в комбинация с аминоглюкозид.

Пациенти в старческа възраст с нормална функция на бъбреците

Пиперацилин/тазобактам може да се използва в същите дози както при другите възрастни пациенти, с изключение на случаите при увреждане на бъбреците (вижте по-долу):

Бъбречна недостатъчност при възрастни, пациенти в старческа възраст и деца (над 40 kg), получаващи доза за възрастни

При пациенти с бъбречна недостатъчност дозировката при интравенозно приложение трябва да се коригира според степента на увреждане на функцията на бъбреците. Препоръчват се следните дневни дози:

Креатининов клирънс (ml/min)	Препоръчителна доза Пиперацилин/тазобактам	
	Обща доза	Единична доза
20-80	12 g/1,5 g дневно	4 g/0,5 g на всеки 8 часа
<20	8 g/1 g дневно	4 g/0,5g на всеки 12 часа

При пациенти на хемодиализа максималната дневна доза пиперацилин/тазобактам е 8 g/1 g. Поради това, че при хемодиализата се отстраняват 30% - 50% от пиперацилина за 4 часа, е необходимо въвеждането на допълнителна доза от 2 g/250 mg пиперацилин/тазобактам след всяка диализа.

При пациенти с увреждане на бъбреците и чернодробна недостатъчност проследяването на концентрациите на пиперацилин/тазобактам в серума осигурява допълнителни данни за коригиране на дозата.

Деца на възраст 2-12 години с нормална функция на бъбреците

Пиперацилин/тазобактам се препоръчва само за лечение на деца с неутропения.

Неутропения

Препоръчителната доза за деца с тегло до 40 kg трябва да бъде пригодена до 90 mg/ kg (пиперацилин/тазобактам 80/10 mg) прилагана на всеки 6 часа, в комбинация с аминоглюкозид, но да не надвишава 4/0,5 g пиперацилин/тазобактам на всеки 6 часа.

Деца на възраст от 2 до 12 години (или с тегло до 40 kg) с бъбречна недостатъчност

При деца с бъбречна недостатъчност дозировката при интравенозно приложение трябва да се коригира според степента на увреждане на функцията на бъбреците, както следва:

Креатининов клирънс (ml/min)	Препоръчителна доза Пиперацилин/тазобактам	Интервал между отделните дози	Максимална дневна доза
≥40	Не се налага корекция		
20-39	90 mg (пиперацилин/тазобактам 80/10 mg)/kg	На всеки 8 часа	12/1,5 g дневно
<20	90 mg (пиперацилин/тазобактам 80/10 mg)/kg	На всеки 12 часа	8/1 g дневно

При деца с тегло под 50 kg на хемодиализа препоръчителната доза (пиперацилин/тазобактам 40/5 mg)/ kg прилагана на всеки 8 часа,



Това са само приблизителни корекции на дозата. Всеки пациент трябва внимателно да бъде наблюдаван за появата на токсичност. Дозата на лекарството и интервалите на приложение трябва съответно да се коригират.

Деца на възраст под 2 години

Пиперацилин/тазобактам не се препоръчва да се използва при деца на възраст под 2 години, поради недостатъчни данни за безопасност.

Увреждане на черния дроб

Не се налага корекция на дозата.

Продължителност на лечението

Продължителността на лечение ще зависи от тежестта на инфекцията и от клиничното и микробиологичното подобрене на пациента.

При остри инфекции лечението с пиперацилин/тазобактам трябва да продължи 48 часа след отзвучаване на клиничните симптоми или нормализиране на температурата.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към пиперацилин или други беталактамни антибиотици, към тазобактам или други беталактамазни инхибитори.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предупреждения

При пациенти, лекувани с пеницилинови антибиотици, включително пиперацилин/тазобактам са наблюдавани сериозни и понякога фатални (анафилактични/ анафилактоидни [включително шок]) реакции на свръхчувствителност. Такива реакции е по-вероятно да се проявят при пациенти с данни за свръхчувствителност към много алергени.

Има съобщения за тежки реакции на свръхчувствителност по време на лечение с цефалоспорини, при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към пеницилини.

В случай на поява на алергична реакция по време на лечение с пиперацилин/тазобактам, приложението на антибиотика трябва да се преустанови. При тежки реакции на свръхчувствителност може да се наложи приложение на адреналин и други спешни мерки.

Преди започване на лечението с пиперацилин/тазобактам трябва да се свали анамнеза за предшествващи прояви на свръхчувствителност към пеницилини, цефалоспорини и други алергени.

Проява на тежка и продължителна диария трябва да предизвика съмнение за развитие на предизвикан от антибиотика псевдомембранозен колит, който може да бъде животозастрашаващ и трябва да се вземат подходящи мерки. Симптомите на псевдимембранозния колит могат да се наблюдават по време на и след лечението. Във всички тези случаи приложението на пиперацилин/тазобактам трябва незабавно да се преустанови и да се назначи подходящо лечение.

Предпазни мерки

Трябва да се осъществява периодичен контрол на хемопоезата, особено при продължително лечение, тъй като може да се появи левкопения и неутропения.

При продължително лечение се препоръчва периодичен контрол на функциите на отделни органи и системи, включително на бъбреците и черния дроб.

При някои пациенти, приемащи бета-лактамни антибиотици са наблюдавани кръвоизливи.

Тези прояви понякога са свързани с промени в коагулационните показатели, като време на съсирване, тромбоцитна агрегация и протромбиново време и се появяват по-често при пациенти с увреждане на бъбреците. При поява на кървене, лечението с антибиотикът трябва да се преустанови и да се назначи подходящо лечение.

Трябва да се има предвид и възможността за развитие на резистентни микроорганизми, които



могат да причинят суперинфекции, особено при продължително лечение. В такива случаи е необходимо да се извърши микробиологично изследване за определяне на суперинфекцията и трябва да се предприемат съответни мерки.

При интравенозно въвеждане на дози, по-високи от препоръчаните, при пациентите може да се наблюдава повишена нервно-мускулна възбудимост или гърчове, по специално при тези с нарушена функцията на бъбреците.

Пиперацилин Тазобактам 2 g/0,25 g прах за инжекционен или инфузионен разтвор съдържа 4,70 mmol (108 mg) натрий в един флакон. Това трябва да се отчита при лечение на пациенти, изискващи ограничаване на солевия прием.

Не трябва да се изключва възможността за възникване на хипокалиемия при пациенти с ниски стойности на калий и при пациенти, приемащи едновременно лекарства, които понижават стойностите на калий. При тези пациенти трябва да се провеждат чести изследвания на електролитите в серума. Може да се наблюдава умерено покачване в показателите за функцията на черния дроб.

При пациенти с муковисцидоза лечението с пиперацилин е свързано с повишаване на случаите от проява на треска и обриви (вижте също 4.8).

Пиперацилин/тазобактам не трябва да се употребява при деца без неутропения, поради липса на достатъчно клиничен опит.

4.5 Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие

Взаимодействия с пробенецид:

Едновременната употреба на пробенецид и пиперацилин/тазобактам предизвиква удължаване на плазмения полуживот и намаляване на бъбречния клирънс, както на пиперацилин така и на тазобактам. Независимо от това, максималните концентрации в плазмата и на двете лекарства не се променят.

Взаимодействия с други антибиотици:

Не е наблюдавано клинично значимо фармакокинетично взаимодействие с тобрамицин или ванкомицин при здрави доброволци с нормална функция на бъбреците. Клирънсът на тобрамицин и гентамицин се променяше, когато пиперацилин/тазобактам се прилага на пациенти с тежки бъбречни нарушения. При тези пациенти смесването на разтвори от пиперацилин/тазобактам с тобрамицин и гентамицин да се избягва.

За информация относно приложението на пиперацилин/тазобактам с аминоклюкозиди моля прочетете раздел 6.2.

Взаимодействие с антикоагуланти:

При едновременна употреба на хепарин, перорални антикоагуланти и други продукти, които могат да повлияят коагулацията, включително функцията на тромбоцитите, трябва много често да се извършва подходящите изследвания и консултации.

Взаимодействие с векурониум:

При едновременна употреба на пиперацилин с векурониум се удължава нервно-мускулната блокада, предизвикана от векурониум. Счита се, че поради сходния им механизъм на действие, нервно-мускулната блокада, предизвикана от който и да е от не-деполяризиращите миорелаксанти, може да се удължи при приложение на пиперацилин. Съществува вероятност на същия ефект, когато пиперацилин/тазобактам се прилага периперативно.

Взаимодействие с метотрексат:



Пиперацилин може да намали екскрецията на метотрексат. Необходимо е мониториране на стойностите на метотрексат в серума при пациенти на лечение с метотрексат.

Повлияване на резултати от лабораторни изследвания

Приложението на пиперацилин/тазобактам може да доведе до фалшиво-положителни резултати за глюкоза в урината при използване на редуционните методи. Препоръчва се използване на ензимен глюкозо-оксидазен метод.

Има съобщения за положителни резултати от Bio-Rad Laboratories *Aspergillus* EIA test при пациенти лекувани инжекционно с пиперацилин/тазобактам, които са след това са били без инфекция от *Aspergillus*. Съобщени са кръстосани реакции с non-*Aspergillus* полизахариди и полифурани с Bio-Rad Laboratories *Aspergillus* EIA test. Поради това положителните резултати при пациенти лекувани с пиперацилин/тазобактам трябва да се оценяват внимателно и следва да бъдат потвърдени чрез други диагностични методи.

4.6 Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни относно употребата на пиперацилин/тазобактам в комбинация или по отделно по време на бременност. Продуктът не е показал репродуктивна токсичност при експериментални опити с животни (вижте 5.3). Пиперацилин и тазобактам преминават през плацентата. Пиперацилин/тазобактам трябва да се приема от бременни жени само в случай на строги показания.

Пиперацилин се екскретира в ниски концентрации в кърмата. Концентрациите на тазобактам в кърмата не са проучвани. Ефектът върху кърмачета не е известен. Кърмещи жени трябва да бъдат лекувани с продукта само при строги показания. Възможно е проява на диария и гъбични инфекции по мукозните мембрани, а също така и свръхчувствителност при кърмачета.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани изследвания за повлияване на способността за шофиране и работа с машини.

Възможно е да се проявят нежелани лекарствени реакции (вижте също 4.8), които могат да повлияят върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са подредени съгласно следната класификация на честота: Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); много редки ($< 1/10000$); неизвестна честота (не може да бъде определена по наличните данни).

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са диария, гадене, повръщане и обрив с честота от $\geq 1\%$, до $\leq 10\%$.

Системно-органна класификация	Честота	Нежелана лекарствена реакция
Инфекции и инфестации	Нечести	Суперинфекции, причинени от кандида.
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести	Левкопения, неутропения, тромбоцитопения
	Редки	Анемия, кръвоизливи (включително пурпура, епистаксис, удължаване времето на кървене), еозинофилия, хемолитична анемия.
	Много редки	агранулоцитоза, положителен резултат от директен тест на Coombs, панцитопения, удължено парциално тромбoplastиново време, тромбоцитоза.
Имунна система	Нечести	Реакции на свръхчувствителност
	Редки	Анафилактична/анафилactoидна реакция (включително шок).



Нарушения на метаболизма и храненето	Много редки	Хипоалбуминемия, хипогликемия, хипопротеинемия, хипокалемия.
Нарушения от страна на ЦНС	Нечести	Главоболие, безсъние
	Редки	Мускулна слабост, халюцинации, конвулсии.
Съдови нарушения	Нечести	Хипотензия, флебит, тромбофлебит.
	Редки	Енхимоза
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Диария, гадене, повръщане
	Нечести	Запек, диспепсия, жълтеница, стоматит.
	Редки	Болка в абдоминалната област, псевдомембранозен колит, сухота в устата.
Хепато-билиарни нарушения	Нечести	Повишаване в стойностите на АЛАТ и АСАТ
	Редки	Повишаване в стойностите на билирубина, алкалната фосфатаза в кръвта, GGT, хепатит.
Нарушения на кожата и на подкожните тъкани	Чести	Обрив, включително макулопапуларен обрив.
	Нечести	Пруритус, уртикария, еритема.
	Редки	Булозен дерматит, еритема мултиформе, обилно изпотяване, екзема, екзантема.
	Много редки	Синдром на Steven-Johanson, токсична епидермална некролиза.
Мускулно-скелетни, съединително-тъканни и костни нарушения.	Редки	Артралгия, миалгия.
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Покачване на креатинина в кръвта.
	Редки	Интерстициален нефрит и бъбречна недостатъчност.
	Много редки	Покачване на уреята в кръвта.
Общи нарушение и нарушения на мястото на приложение	Нечести	Треска, реакция на мястото на инжектиране.
	Редки	Изтръпване, уморяемост, оток

Прилагането на високи дози беталактамни антибиотици по-специално при пациенти с бъбречна недостатъчност може да доведе до развитие на енцефалопатия (загуба на съзнание, миоклония и гърчеве.

Приложението на пиперацилин при пациенти с муковисцидоза се свързва с повишаване на честотата на случаите на треска и обриви.

4.9 Предозиране

Симптоми

При постмаркетинговите съобщения за предозиране по-голямата част от събитията са свързани с гадене, повръщане, диария. Такива прояви са наблюдавани и при препоръчаните терапевтични дози.

При пациенти, получили по-висока от препоръчаната доза, прилагана интравенозно, са наблюдавани повишена нервномускулна възбудимост или гърчове, особено в случаите на съпътстваща бъбречна недостатъчност.

Лечение на предозирането:

В случай на предозиране лечението с пиперацилин/тазобактам трябва да се прекрати. Няма специфичен антидот.



Лечението трябва да бъде поддържащо и симптоматично, в зависимост от общото състояние на пациента и клиничната симптоматика. При спешни случаи трябва да се предприемат всички интензивни мерки, както при отравяне с пиперацилин. Хемодиализата ще намали високите концентрации както на пиперацилин, така и на тазобактам в серума (за допълнителна информация вижте раздел 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: комбинация от пиперацилин и бета-лактамазен инхибитор тазобактам.

АТС код JO1CR05

Механизъм на действие:

Пиперацилин е широкоспектърен, полусинтетичен пеницилин, който е активен срещу много Грам-положителни и Грам-отрицателни аеробни и анаеробни микроорганизми. Той действа бактерицидно, като инхибира изграждането както септума, така и на клетъчната стена. Тазобактам (triazolylmethyl penicillanic acid sulphinate) е мощен инхибитор на много беталактамази, основно плазмид кодираните ензими, които са главната причина за резистентност към пеницилини и цефалоспорини, включително и цефалоспорините от трета генерация. Наличието на тазобактам в комбинацията пиперацилин/тазобактам води до разширяване на антибактериалният спектър на пиперацилин, включвайки и много от продуциращите бета-лактамаза микроорганизми, които обикновено са резистентни към пиперацилин и други бета-лактамни антибиотици. По този начин пиперацилин/тазобактам съчетава действието на антибиотик със широк спектър на действие и на бета-лактамазен инхибитор.

Механизъм на резистентност:

Наличието на тазобактам разширява спектъра на действие на пиперацилин, включвайки и много от продуциращите беталактамаза микроорганизми, които обикновено са резистентни към пиперацилин и други бета-лактамни антибиотици. В ин витро проучване бе установено, че тазобактам има незначителна активност по отношение на бета-лактамазите тип I, продуцирани от Грам-отрицателните бактерии. В ин витро проучвания бе установена синергична активност между пиперацилин/тазобактам и аминогликозидите по отношение на *Pseudomonas aeruginosa* и други бактерии, включително бета-лактамаза продуциращи щамове.

Данни:

По-долу са представени данни за минималните инхибиращи концентрации (MIC), определящи чувствителните микроорганизми, тези със средна (междинна) чувствителност и резистентните микроорганизми.

Микроорганизъм	Граници на MICs (mg/l)		
	Чувствителни	Междинна чувствителност	Резистентни
Staphylococcus spp.	≤ 8/4	-	≥ 16/4
Enterobacteriaceae	≤ 16/4	32/4 до 64/4	≥ 128/4
Pseudomonas aeruginosa	≤ 64/4	-	≥ 128/4
Acinetobacter spp.	≤ 16/4	32/4 до 64/4	≥ 128/4
Haemophilus influenzae & H. parainfluenzae	≤ 1/4	-	≥ 2/4

Данните за вторичната резистентност могат да варират географски и във времето на определяне, поради което е необходимо използването на национални данни за резистентността, особено в случаи на лечение на тежки инфекции.

Щамове най-често определени като чувствителни



Грам-положителни аероби

Brevibacterium spp
Enterococcus faecalis
Listeria monocytogenes
Staphylococcus spp. methicillin-чувствителни
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Group B streptococci
*Streptococcus spp**

Грам-отрицателни аероби

Branhamella catarrhalis
Citrobacter koseri
*Haemophilus influenzae**
Haemophilus spp.
Proteus mirabilis
Salmonella spp.
Shigella spp.

Грам-положителни анаероби

Clostridium spp.
Eubacterium spp.
Peptococcus spp.
Peptostreptococcus spp.

Грам-отрицателни анаероби

*Bacteroides fragilis**
Bacteroides fragilis group
Fusobacterium spp.
Porphyromonas spp.
*Prevotella spp**

Щамове, чиято резистентност може да бъде проблем

Грам положителни аероби

Staphylococcus aureus, methicillin-чувствителни
Staphylococcus epidermis, methicillin-чувствителни
Enterococcus avium (§)
Enterococcus faecium (+ §)
Propionibacterium acnes (§)
Viridans streptococci

Грам-отрицателни аероби

Actinobacter spp (+ §)
Burkholderia cepacia
Citrobacter freundii
Enterobacter spp.
*Escherichia coli **
Klebsiella spp.
Proteus, индол положителни
*Pseudomonas aeruginosa**
*Pseudomonas spp. **
Pseudomonas stutzeri (§)
Serratia spp.

Грам-отрицателни анаероби

*Bacteroides spp. **

Микроорганизми с първична резистентност



Грам-положителни аероби

Corynebacterium jeikeium

Staphylococcus spp. methicillin-резистентни

Грам-отрицателни аероби

Legionella spp

Stenotrophomonas maltophilia (+\$)

- * Клинична ефективност установена при доказани показания.
- (\$) Щамове с междинна (средна) първична чувствителност.
- (+) Щамове с резистентност във високи стойности (по-високи от 50%), установени в една или повече страни/региони на територията на Европейския съюз.

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

Максималните концентрации в плазмата на пиперацилин и тазобактам се достигат незабавно след интравенозна инфузия или инжекция. Концентрациите в плазмата на пиперацилин, прилаган едновременно с тазобактам са подобни на тези, при самостоятелно приложение на пиперацилин в еквивалентна доза.

Установено е по-високо пропорционално (приблизително с 28%) нарастване на концентрациите на пиперацилин и тазобактам в плазмата с повишаване на дозата от пиперацилин/тазобактам 2 g/0,25 mg до пиперацилин/тазобактам 4 g/0,5 mg.

Пиперацилин и тазобактам се свързват с плазмените протеини, съответно 21% и 23%. Свързването с плазмените протеини на пиперацилин и тазобактам не се повлиява от други фактори. Свързването с плазмените протеини на метаболита на тазобактам е незначително.

Пиперацилин/тазобактам се разпределя значително в тъканите и телесните течности, включително чревната лигавица, жлъчния мехур, жлъчния сок, белите дробове и костите.

Биотрансформация

Пиперацилин се метаболизира до слабо микробиологично активния desethyl-метаболит. Тазобактам се метаболизира до един метаболит, който е микробиологично неактивен.

Екскреция

Пиперацилин и тазобактам се отделят през бъбреците посредством гломерулна филтрация и тубулна секреция. Пиперацилин се екскретира бързо в непроменена форма, като в урината се откриват 68% от приложената доза. Тазобактам и неговият метаболит се елиминират главно чрез бъбречна екскреция, като 80% от приложената доза се отделя в непроменен вид, а останалата част-като метаболит. Пиперацилин, тазобактам и desethyl пиперацилин се отделят също и в жлъчката.

При здрави лица плазменият полуживот на пиперацилин/тазобактам, след приложение на еднократна или многократни дози, е в рамките на 0,7 - 1,2 часа. Тези стойности не се влияят от дозата или продължителността на инфузията. Времето за полуелиминиране както на пиперацилин, така и на тазобактам се увеличава с намаляването на бъбречния клирънс.

Тазобактам не повлиява значимо фармакокинетиката на пиперацилин. Пиперацилин вероятно намалява елиминацията на тазобактам.

Нарушена функция на бъбреците

Пиперацилин и тазобактам се отстраняват от организма чрез хемодиализа, като се филтрират 31% и 39% от приложената доза, съответно за пиперацилин и тазобактам. При перитонеална диализа, пиперацилин и тазобактам се отстраняват от организма съответно 5% и 12% от



приложената дозата. Пациентите подложени на хронична амбулаторна перитонеална диализа ще трябва да получаван същата доза, както пациентите с бъбречна недостатъчност в тежка форма, които не са на диализа.

Нарушена функция на черния дроб

При пациенти с увредена функция на черния дроб се наблюдава повишаване на концентрациите на пиперацилин и тазобактам в плазмата. Полуживотът на пиперацилин и тазобактам нараства съответно с около 25 % и 18 % при пациенти с цироза на черния дроб, сравнение със здрави хора. Независимо от това, промяна в дозировката не се налага.

Педиатрични пациенти

Фармакокинетиката на пиперацилин/тазобактам е проучвана при педиатрични пациенти с интраабдоминални и други инфекции. При всяка от възрастовите групи отделеното количество на пиперацилин и тазобактам от бъбреците е било съответно приблизително 70 % и 80 % подобно на това при възрастни.

Средни стойности на фармакокинетичните параметри на пиперацилин/тазобактам при различни възрастови групи от педиатрични пациенти.

Възраст	Пиперацилин		Тазобактам	
	Полуживот	Клирънс (ml/min/kg)	Полуживот	Клирънс (ml/min/kg)
2-5 години	0,7	5,5	0,8	5,5
6-12 години	0,7	5,9	0,9	6,2

5.3 Предклинични данни за безопасност

Резултатите от експерименталните изследвания, проведени със стандартните методи не показаха данни за токсичност и генотоксичност при многократно приложение. Не са проведени проучвания за оценка на канцерогенността на пиперацилин/тазобактам.

Проучвания върху фертилитета показват, че пиперацилин/тазобактам, прилаган интрамускулно на плъхове понижава броя на родените и повишава броя на ембрионите със забавяне в осификацията и изменения в ребрата. Фертилитетът на F1 поколението и ембрионалното развитие на F2 не бяха засегнати. Изследване за тератогенност върху плъхове след интравенозно приложение не показва тератогенни ефекти. При плъхове ефекти върху ембрионалното развитие бяха наблюдавани при токсични дози. При плъхове след интраперитонеално приложение на токсични дози пери- и постнаталното развитие беше увредено (намаляване на теглото на фетусите, повишаване на смъртността на новородените, повишаване на мъртвородените).

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ СВОЙСТВА

6.1 Помощни вещества

Продуктът не съдържа помощни вещества.

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други продукти, освен с продуктите посочени в раздел 6.6.

При едновременна употреба на пиперацилин/тазобактам с друг антибиотик (напр. аминоклюкозиди) лекарствените продукти трябва да се въвеждат по отделно. Ин витро смесването на пиперацилин/тазобактам с аминоклюкозид може да доведе до значителна инактивация на аминоклюкозида.

Пиперацилин/тазобактам не трябва да смесва в други лекарства в една спринцовка или инфузионна бутилка, тъй като съвместимостта не е оценена.



Пиперацилин/тазобактам трябва да се прилага инфузионно чрез системата за инфузия самостоятелно от други лекарства, освен ако съществуват доказателства за тяхната съвместимост.

Поради химична нестабилност пиперацилин/тазобактам не трябва да се използва в разтвори съдържащи натриев бикарбонат.

Пиперацилин/тазобактам не е съвместим с разтвор на Рингер лактат (разтвор на Хартман).

Пиперацилин/тазобактам не трябва да се прибавя към кръвни продукти и албуминови хидролизати.

6.2 Срок на годност

Неотворен флакон:

30 месеци.

След разтваряне/разреждане:

За намаляване на рискът от микробно замърсяване, пиперацилин/тазобактам трябва да се употреби незабавно. Ако не се употреби незабавно, времето на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

Неизползван разтвор и остатък от разтвор трябва да се унищожава.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25 °C.

За условията на съхранение на разтвореният/разреденият продукт, моля отнесете се към раздел 6.3.

6.5 Данни за опаковката

Пиперацилин Тазобактам Майлен 2 g/0,25 g: Флакон от прозрачно стъкло (тип II) с обем от 10 ml или 50 ml, затворен с гумена запушалка от хлорбутилов каучук (тип I), обкатоен с капачка от алуминий, в опаковка от 1, 5, 10 и 12 бр.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инструкции за разтваряне

Приготвяне на разтвори за интравенозно инжектиране

Всеки флакон от пиперацилин/тазобактам 2 g/0,25 g трябва да се разтвори с 10 ml разтворител. Трябва да се използват един от следните разтвори:

- Стерилна вода за инжекции
- 0,9% разтвор на натриев хлорид за инжекции

Разклати добре до пълно разтваряне. Полученият разтвор трябва да бъде прозрачен и безцветен. Разтворът трябва да се инжектира интравенозно за 3-5 минути.

Приготвяне на разтвори за интравенозна инфузия

Всеки флакон от пиперацилин/тазобактам 2 g/0,25 g трябва да се разтвори с 10 ml разтворител. Трябва да се използват един от посочените по-горе разтвори.

Приготвеният разтвор трябва по-нататък да се разреди с един от използваните за разтваряне разтвори или с 5% разтвор на глюкоза.

Само за еднократно използване. Неизползван разтвор и остатък от разтвор трябва да се унищожава.

Разтварянето/разреждането трябва да се извършват при асептични условия на работа.

Преди употреба лекарствените продукти за парентерална употреба трябва да се прегледат внимателно за видими частици и промяна в цвета. Да се използват само бистри и безвидими



частици разтвори.

Всеки неизползван продукт или отпадъчни материали от него трябва да се унищожават съгласно националните изисквания и разпоредбите за опазване на околната среда.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MYLAN S.A.S, 117 allée des Parcs – 69800 SAINT-PRIEST, Франция

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Август 2009

