

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПОЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Във. №	20100187
Разрешение №	7-5070, 16.03.2010
Одобрение №/.....

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТЕБРАНИК 2 g/0,25 g прах за инжекционен или инфузионен разтвор
TEBRANIC 2 g/0.25 g powder for solution for injection or infusion

ТЕБРАНИК 4 g/0,5 g прах за инжекционен или инфузионен разтвор
TEBRANIC 4 g/0.5 g powder for solution for injection or infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа пиперацилин натрий, съответстващ на 2 g пиперацилин, и тазобактам натрий, съответстващ на 0,25 g тазобактам.

Един флакон прах за инжекционен/инфузионен разтвор съдържа 4,7 mmol (108mg) натрий.

Всеки флакон съдържа пиперацилин натрий, съответстващ на 4 g пиперацилин, и тазобактам натрий, съответстващ на 0,5 g тазобактам.

Един флакон прах за инжекционен/инфузионен разтвор съдържа 9,4 mmol (216mg) натрий.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен или инфузионен разтвор.
Бял или белезникав цвят.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ТЕБРАНИК е показан за лечение на умерени до тежки системни или локални бактериални инфекции, при които се подозират или са доказани бета-лактамаза продуциращи бактерии, като:

Възрастни/подрастващи и пациенти в старческа възраст:

- нозокомиална пневмония;
- усложнени инфекции на пикочния тракт (включително пиелонефрит);
- абдоминални инфекции;
- инфекции на кожата и меките тъкани;
- бактериални инфекции при пациенти с неутропения.

Деца (2 до 12 години)

Бактериални инфекции при деца с неутропения.

Да се вземат предвид официалните указания относно подходящото използване на антибактериални агенти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

ТЕБРАНИК може да се прилага чрез бавна интравенозна инжекция (за най-малко 3-5 минути) или чрез бавна интравенозна инфузия (за 20-30 минути).

За указания относно приготвянето вижте точка 6.2 и 6.6.

Като цяло лечението на смесени инфекции, причинени от пиперацилин-чувствителни организми и пиперацилин/тазобактам-чувствителни бета-лактамаза продуциращи организми, не изисква добавянето на друг антибиотик.

При пациенти с нозокомиална пневмония и пациенти с неутропения пиперацилин/тазобактам може да си използва с аминоклоказиди. Ако се налага използването на аминоклоказиди с пиперацилин/тазобактам, както пиперацилин/тазобактам, така и аминоклоказиди трябва да се прилагат в пълни терапевтични дози.

Пациенти с неутропения с признаци на инфекции (например треска) трябва да получат незабавна емпирична терапия с антибиотици, преди лабораторните резултати да са налични.

Възрастни и деца над 12 години с нормална бъбречна функция

Обичайната доза за възрастни и деца над 12 години е 4,5 g ТЕБРАНИК (4 g пиперацилин / 500 mg тазобактам), прилагани на всеки осем часа.

Общата дневна доза от ТЕБРАНИК зависи от тежестта и локализацията на възпалението и може да варира от 2,25g (2 g пиперацилин / 250 mg тазобактам) до 4,5 g (4 g пиперацилин / 500 mg тазобактам), прилагани на всеки 6 или 8 часа.

При пациенти с неутропения се препоръчва доза от 4,5 g ТЕБРАНИК (4 g пиперацилин / 500 mg тазобактам), прилаган на всеки 6 часа, в комбинация с аминоклоказид.

Хора в старческа възраст с нормална бъбречна функция

ТЕБРАНИК може да се прилага в същите дозови нива, както при възрастни, освен в случаи на бъбречно увреждане (виж по-долу):

Бъбречна недостатъчност при възрастни, хора в старческа възраст и деца (над 40 kg), които приемат доза за възрастни

При пациенти с бъбречна недостатъчност интравенозната доза трябва да се промени в зависимост от степента на бъбречното увреждане. Препоръчителните дневни дози са следните:

Креатининов клирънс (ml/min)	Препоръчителни дози пиперацилин/тазобактам	
	Обща	Разделени дози
20 - 80	12/1,5g дневно	4000/500 mg на всеки 8 часа
< 20	8/1g дневно	4000/500 mg на всеки 12 часа

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

При пациенти с бъбречна и чернодробна недостатъчност допълнителни насоки за коригиране на дозата се предоставят от измерването на серумните нива на ТЕБРАНИК.

Деца между 2 и 12 години с нормална бъбречна функция

ТЕБРАНИК се препоръчва само за лечението на деца с неутропения.

Неутропения

При деца с тегло по-ниско от 40 kg дозата трябва да бъде коригирана на 90 mg/kg (80 mg пиперацилин / 10 mg тазобактам), приемани на всеки 6 часа, в комбинация с

аминогликозид, като не трябва да се преминават 4,5 g (4 g пиперацилин / 500 mg тазобактам) на всеки 6 часа.

Бъбречна недостатъчност при деца между 2 и 12 години (или с телесно тегло по-малко от 40 kg)

При деца с бъбречна недостатъчност интравенозната доза трябва да се промени в зависимост от степента на бъбречното увреждане както следва:

Креатининов клирънс (ml/min)	Препоръчителни дози пиперацилин/тазобактам	Честота	Максимална дневна доза
>40	Не е необходимо коригиране		
20-39	90 mg (пиперацилин/тазобактам 80/10 mg) /kg	Всеки 8 часа	12/1,5 g дневно
< 20	90mg (пиперацилин/тазобактам 80/10 mg) /kg	Всеки 12 часа	8/1 g дневно

При деца с тегло < 50 kg на хемодиализа препоръчителната доза е 45 mg (40 mg пиперацилин / 5 mg тазобактам) /kg на всеки 8 часа.

Гореописаните корекции на дозировката са само приблизителни. Всеки пациент трябва внимателно да се наблюдава за признаци на токсичност при прилагането на лекарствения продукт. Дозировката и интервалите трябва да се коригират съответно.

Деца под 2 години:

ТЕБРАНИК не се препоръчва да се прилага при деца под 2 години поради недостатъчни данни за безопасност.

Бъбречна недостатъчност

Не се изисква промяна на дозировката.

Продължителност на лечението

Продължителността на лечението зависи от тежестта на инфекцията и от клиничното и биологично подобрене на пациента.

При остри инфекции лечението с ТЕБРАНИК трябва да бъде продължено поне 48 часа след отзвучаване на клиничните симптоми на треската.

4.3 Противопоказания

Пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към активните съставки, към други бета-лактами (например, пеницилини и цефалоспорини) или с друг инхибитор на бета-лактамаза.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предупреждения

Съобщават се тежки и понякога фатални реакции на свръхчувствителност (анафилактична/анафилактоидна реакция, включително и шок) при пациенти, лекувани с пеницилини, включително и с пиперацилин/тазобактам. Тези реакции са с по-голяма вероятност за поява при лица с анамнеза на свръхчувствителност към множество алергени.

Има данни за пациенти с анамнеза за свръхчувствителност спрямо пеницилин, при които се наблюдават тежки реакции след лечение с цефалоспорин. Ако по време на лечението с

пиперацилин/тазобактам се появи алергична реакция, приложението на антибиотика се прекратява. Тежките реакции на свръхчувствителност могат да наложат използване на адреналин и други спешни мерки.

Преди започване на терапията с пиперацилин/тазобактам се препоръчва внимателно изследване за наличието на свръхчувствителност спрямо пеницилини, цефалоспорини и други алергени.

В случай на тежка персистираща диария трябва да се отчете вероятността за наличие на животозастрашаващ псевдомембранозен колит, индуциран от антибиотици. Началото на симптоматиката на псевдомембранозния колит може да се прояви по време или след антибактериалното лечение. В тези случаи пиперацилин/тазобактам трябва незабавно да се прекрати и да се започне подходящо лечение.

Предпазни мерки

Левкопения и неутропения могат да се проявят, особено при продължително лечение. Поради това трябва да се провежда периодична оценка на пълната кръвна картина.

При продължително лечение е препоръчително периодично оценяване на системните функции на органите, включително бъбречната и чернодробната.

При някои пациенти, лекувани с бета-лактамни антибиотици, са наблюдавани кръвотечения. В някои случаи тези реакции са свързани с отклонения в параметрите на коагулационно изследване, като време на кръвосъсирване, тромбоцитна агрегация и протромбиново време, които са по-вероятни при пациенти с бъбречна недостатъчност. Ако се проявят кръвотечения, антибиотикът се прекратява и се назначава подходящо лечение.

Следва да се има предвид възможността от поява на резистентни организми, което може да причини тежки инфекции, по-специално при продължително лечение. Може да бъде необходимо микробиологично проследяване, за да бъде открита важна тежка инфекция. Ако това се случи, се прилагат подходящи мерки.

Ако интравенозно се прилагат дози, по-високи от препоръчаните, при пациентите може да настъпи нервно-мускулна възбудимост или гърчове.

Всеки флакон ТЕБРАНИК 2 g/0,25 g съдържа 4,7 mmol (108 mg) натрий във всеки флакон прах за инжекция или инфузия. Всеки флакон ТЕБРАНИК 4 g/0, 5 g съдържа 9,4 mmol (216 mg) натрий във всеки флакон прах за инжекция или инфузия. Това трябва да се отчита при пациенти на контролирана натриева диета.

Може да се прояви хипокалиемия при пациенти с ниско калиеви резерви или които приемат съпътстващи лекарствени продукти, които могат да намалят нивата на калий. При такива пациенти трябва да се извършват периодично определяне на електролитите. Може да се наблюдава леко увеличаване на показателите на чернодробната функция.

Лечението с пиперацилин се свързва с повишена проява на треска и обрив при пациенти с кистозна фиброза (вижте също така точка 4.8).

Пиперацилин/тазобактам не трябва да се използва при деца, които не страдат от неутропения, докато не бъде наличен повече опит.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействие с пробененид:

Едновременният прием на пробенецид и на пиперацилин/тазобактам предизвиква удължаване на полуживота и намаляване на бъбречния клирънс както на пиперацилин, така и на тазобактам. Независимо от това максималните концентрации в плазмата и на двата лекарствени продукта не се променят.

Взаимодействие с антибиотици:

При здрави възрастни лица с нормална бъбречна функция не се наблюдава релевантно неблагоприятно фармакокинетично взаимодействие с торбамицин или ванкомицин. Клирънсът на торбамицин и гентамицин се увеличава при пациенти с тежка бъбречна дисфункция, приемащи пиперацилин/тазобактам. При тези пациенти трябва да се изключи смесването на пиперацилин/тазобактам с торбамицин и гентамицин.

За информация, свързана с приема на пиперацилин/тазобактам с аминогликозиди, моля вижте точка 6.2.

Взаимодействие с антикоагуланти:

При едновременен прием на хепарин, перорални антикоагуланти и други лекарствени продукти, които могат да засегнат коагулацията на кръвоносната система, включително образуването на тромбоцити, параметрите на коагулация трябва да се проверяват по-често и да се извършва редовен мониторинг.

Взаимодействие с векуроний:

Едновременното използване на пиперацилин и векуроний предполага удължаване на нервномускулната блокада на векуроний. Поради сходния механизъм на действие се очаква нервномускулната блокада, предизвикана от който и да е неполяризиращ мускулен релаксант, да се удължи в присъствието на пиперацилин. Това следва да се има предвид, когато пиперацилин/тазобактам се използва периперативно.

Взаимодействие с метотрексат:

Пиперацилин може да намали екскрецията на метотрексат. При пациенти на лечение с метотрексат серумните нива на метотрексат трябва да се наблюдават.

Взаимодействие с лабораторни изследвания:

Приемането на пиперацилин/тазобактам може да доведе до фалшиво положителни резултати при изследване на глюкоза в урината при методи, използващи редукция на медта. Препоръчва се използването на тестове за глюкоза, основаващи се на ензимни глюкозо-оксидационни реакции.

Съобщава се за положителни резултати при използване на теста PLATELIA *Aspergillus* EIA на "Био-Рад Лабораторис" (Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA) при пациенти, лекувани с инжекции пиперацилин/тазобактам, при които впоследствие е установено, че не са имали инфекция с *Aspergillus*. Установява се кръстосана реакция между полизахариди и полифуранози, които не се дължат на *Aspergillus*, и теста PLATELIA *Aspergillus* EIA на "Био-Рад Лабораторис". Във връзка с това положителният резултат при пациенти, лекувани с пиперацилин/тазобактам, трябва да се интерпретира внимателно и да бъде потвърден и от други диагностични методи.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Не са налични адекватни и добре контролирани проучвания с комбинацията пиперацилин/тазобактам или самостоятелно с пиперацилин или тазобактам при бременни. Проучваният при животни показват репродуктивна токсичност (вижте точка 5.3). Пиперацилин и тазобактам преминават през плацентата. Пиперацилин/тазобактам трябва да се използва по време на бременността само при очевидни индикации.

Кърмене

Пиперацилин се екскретира в ниски концентрации в майчиното мляко. Концентрациите на тазобактам в човешкото мляко не са проучвани. Ефектът върху кърменото дете не е известен. Жени, които кърмят, трябва да се лекуват само при очевидни индикации. При кърменото дете може да се появят диария и гъбични инфекции на мембраните на лигавицата, както и сензитизация.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания върху способността за шофиране и работа с машини.

Въпреки това е възможна появата на нежелани реакции (вижте също точка 4.8), които могат да повлияят върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са изброени по честота както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ to $\leq 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ to $\leq 1/1\ 000$); много редки ($\leq 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Най-често докладваните нежелани лекарствени реакции са диария, гадене, повръщане и обрив, като всяка има честота от $\geq 1\%$, но $\leq 10\%$.

Системо-органични класове	Чести ($>1/100$, $<1/10$)	Нечести ($>1/1\ 000$, $<1/100$)	Редки ($>1/10\ 000$, $<1/1\ 000$)	Много редки ($<1/10\ 000$), включително изолирани доклади
Инфекции и инфестации:		Висока степен на инфекция с микроорганизми от вида <i>Candida</i>		
Нарушения на кръвта и лимфната система:		левкопения, неутропения, тромбоцитопения	анемия, кръвотечение (включително пурпура, епистаксия, удължено време на кръвотечение), еозинофилия, хемолитична анемия.	агранулоцитоза, положителен тест на Кумбс, панцитопения, удължаване на парциалното тромбoplastиново време, удължаване на протромбиновото време, тромбоцитоза
Нарушения на имунната система:		реакции на свръхчувствителност	анафилаксия / анафилактоидни реакции (включително шок)	
Нарушения на метаболизма и храненето				хипоалбуминемия, хипогликемия, хипопротеинемия, хипокалиемия
Нарушения на нервната		главоболие, безсъние	Мускулна слабост, халюцинации,	

система			конвулсии	
Съдови нарушения		хипотензия, флебит, тромбоз	зачервяване	
Стомашно-чревни нарушения	диария, гадене, повръщане	запек, диспепсия, жълтеница, стоматит	коремна болка, псевдомембранозен колит, сухота в устата	
Хепато-билиарни нарушения		увеличение на аланин аминотрансфераза, увеличение на аспартат аминотрансфераза	увеличение на билирубина, увеличение на алкалната фосфатаза в кръвта, увеличение на гама глутамилтрансфераза, хепатит	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	обрив, включително макулопапуларен обрив	пруритус, уртикария, еритема	булозен дерматит, еритема мултиформе, увеличено изпотяване, екзантема, екзема	Синдром на Stevens-Johnson, епидермална токсична некролиза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			артралгия, миалгия	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		увеличено съдържание на креатинин в кръвта	интерстициален нефрит, бъбречна недостатъчност	увеличение на азот кръвната урея
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		температура, реакция на мястото на приложение	ригидност, умора, едем	

Прилагането на високи дози интравенозни бета-лактами (особено при пациенти с бъбречна недостатъчност), може да доведе до енцефалопатии (намалена яснота на съзнанието, миоклонус и гърчове).

Терапията с пиперацилин се свързва с повишена честота на втрисания и обрив при пациенти с кистична фиброза.

4.9 Предозиране

Симптоми

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 обичайните препоръчвани дози. При пациентите, получили интравенозно по-висока от препоръчваната доза, са наблюдавани нервно-мускулно възбудимост или гърчове (особено при бъбречна недостатъчност).

Лечение при интоксикация

В случаите на предозиране лечението с пиперацилин/тазобактам трябва да се прекрати.

Не е известна специфична противоотрова.

Лечението е поддържащо и симптоматично и зависи от клиничното състояние на пациента. При спешен случай всички необходими интензивни медицински мерки са показани, като в случай на пиперацилин.

Прекомерно високите серумни концентрации на пиперацилин или тазобактам могат да се намалят чрез хемодиализа (за повече подробности вижте точка 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: комбинация от пеницилини, включваща бета-лактамазни инхибитори
АТС код: J01CR05

Механизъм на действие:

Пиперацилин, широкоспектърен полусинтетичен пеницилин, активен срещу много грам-положителни и грам-отрицателни аеробни и анаеробни бактерии, упражнява бактерицидно действие чрез инхибиране на синтеза на клетъчната стена и на клетъчния септум. Тазобактам, сулфон на триазолилметил пенициланова киселина, е мощен инхибитор на многобройни бета-лактамази, и по-специално на ензимите, медириани от плазмиди, които често причиняват резистентност към пеницилин и цефалоспорини, включително към цефалоспорини от трето поколение. По този начин пиперацилин/тазобактам комбинира качествата на широкоспектърен антибиотик и бета-лактамазни инхибитор.

Отношение PK/PD (фармакокинетика/фармакодинамика):

Както при други бета-лактамни антимикробиотични агенти, времето, през което плазмената концентрация на пиперацилин надвишава MIC (%T>MIC) на инфектиращия организъм, доказано най-добре корелира с ефикасността.

Механизъм на резистентност

Наличието на тазобактам разширява спектъра на активност на пиперацилин да включва и микроорганизми, които в противен случай, поради формирането на бета-лактамаза, биха били резистентни към пиперацилин и други бета-лактамни антибиотици.

Проучвания ин витро доказват, че способността на тазобактам да индуцира тип I бета-лактамаза е незначителна във връзка с грам-негативни бактерии.

Проучвания ин витро доказват синергичен ефект на пиперацилин/тазобактам и аминокликозиди срещу *Pseudomonas aeruginosa* и други бактерии, включително бета-лактамаза продуциращи щамове.

Гранични стойности

Стойностите на минималната инхибираща концентрация (МИК), които позволяват да се отграничат чувствителните, междинните или резистентните микроорганизми, са дефинирани по следния начин:

Клинични стойности според EUCAST 2008 (версия 2.1):

За целите на тестовете за чувствителност концентрацията на тазобактам е фиксирана на 4 mg/L.

Патоген	Гранични стойности по видове (S (чувствителни) < /
---------	--

	R (резистентни)>
<i>Enterobacteriaceae</i>	8/16
<i>Pseudomonas</i>	16/16
Грам-отрицателни и Грам-положителни анаероби	8/16
Несвързани с видове гранични стойности	4/16

Чувствителността на стрептококи е базирана на чувствителност към пеницилин.

Чувствителността на стафилококи е базирана на чувствителност към оксацилин.

Чувствителност

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. При необходимост да се потърси експертен съвет, когато локалното преобладаване на резистентността е такова, че ползата от агента поне при някои видове е спорна.

Обикновено чувствителни видове

Аеробни Грам-положителни микроорганизми

Enterococcus faecalis

Listeria monocytogenes

Staphylococcus aureus (метицилин-чувствителни)

Коагулаза - негативни стафилококи (метицилин-чувствителни)

Streptococcus agalctiae

*Streptococcus pneumoniae** (пеницилин-чувствителни)

*Streptococcus pyogenes** и други бета-хемолитичните стрептококи

Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми

Citrobacter koseri

*Haemophilus influenzae**

Haemophilus spp.

Moraxella catarrhalis

Proteus mirabilis

Анаеробни Грам-положителни микроорганизми

Clostridium spp.

Eubacterium spp.

Peptococcus spp.

Peptostreptococcus spp.

Анаеробни Грам-отрицателни микроорганизми

*Bacteroides fragilis**

Групата на *Bacteroides fragilis*

Fusobacterium spp.

Porphyromonas spp.

*Prevotella spp.**

Видове, при които резистентността може да е проблематична

Аеробни Грам-положителни микроорганизми

Enterococcus avium[§]

Enterococcus faecium^{+§}

Propionibacterium acnes[§]

*Streptococcus pneumoniae** (междинно пеницилин-чувствителни)

Viridans streptococci

Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми

Acinetobacter spp. ^{+§}

Burkholderia cepacia

Citrobacter freundii

Enterobacter spp.

*Escherichia coli**

Klebsiella spp.

Proteus, индол-позитивен

Pseudomonas aeruginosa *

Pseudomonas spp. *

Pseudomonas stutzeri [§]

Serratia spp.

Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми

Bacteroides spp. *

Организми с наследена резистентност

Аеробни Грам-положителни микроорганизми

Corynebacterium jeikeium

Staphylococcus aureus (метицилин-резистентни)

Коагулаза - негативни стафилококи (метицилин-резистентни)

Streptococcus pneumoniae (пеницилин-резистентни)

Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми

Legionella spp.

Stenotrophomonas maltophilia ^{-§}

* Клиничната ефективност срещу това е доказана в регистрираните индикации.

§ видове с естествена междинна чувствителност

+ видове, при които високите нива на резистентност (повече от 50 %) са наблюдавани в една или повече области/държави/региони в ЕС.

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

Максималните плазмени концентрации на пиперацилин и тазобактам се достигат веднага след завършване на интравенозната инфузия или инжектиране. Когато се прилага заедно с тазобактам, плазмените нива на пиперацилин са сходни с получените при еквивалентни дози пиперацилин, приложен самостоятелно.

Установено е пропорционално по-високо (приблизително с 28 %) увеличаване на плазмените нива на пиперацилин и тазобактам с повишаване на дозата от 250 mg тазобактам/2 g пиперацилин до 500 mg тазобактам/4 g пиперацилин.

Както пиперацилин, така и тазобактам са от 20 до 30 % свързани с плазмените протеини. Свързването с протеин и на пиперацилин, и на тазобактам не се влияе от наличието на друго съединение. Свързването с протеин на метаболита на тазобактам е незначително.

Пиперацилин и тазобактам са широко разпределени в тъканите и телесните течности, включително чревната лигавица, жлъчен мехур, бели дробове, жлъчния сок и костите.

Биотрансформация

Пиперацилин се метаболизира до слабо микробиологично активния метаболит дезетил. Тазобактам се метаболизира до един метаболит, който не е микробиологично активен.

Елиминиране

Пиперацилин и тазобактам се елиминират през бъбреците посредством гломерулна филтрация и тубулна секреция.

Пиперацилин се екскретира бързо в непроменен вид, като 69 % от приложената доза се открива в урината. Тазобактам и неговия метаболит се елиминират главно чрез бъбречна екскреция, като 80% от дозата се открива в урината в непроменен вид, а останалата част — под формата на метаболит. Пиперацилин, тазобактам и дезетил се елиминират и чрез жлъчката.

При здрави доброволци след приложение на еднократни или многократни дози елиминационният полуживот на пиперацилин и тазобактам е от 0,7 до 1,2 часа и не се влияе от дозировката или от продължителността на инфузията. Елиминационният полуживот и на пиперацилин, и на тазобактам се увеличава с намаляването на бъбречния клирънс.

Липсват значими промени във фармакокинетиката на пиперацилин, които да се дължат на тазобактам. Изглежда, че пиперацилин намалява степента на елиминация на тазобактам.

Нарушена бъбречната функция

Пиперацилин и тазобактам се отстраняват посредством хемодиализа: 31% (пиперацилин) и 39% (тазобактам) приетите дози се филтрират. При перитонеална диализа 5% от приетата доза пиперацилин и 12% от приетата доза тазобактам се откриват в диализната течност. Пациенти, лекувани с хронична амбулаторна перитонеална диализа, трябва да получават същите дози, както пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, които не са на диализа.

Нарушена чернодробна функция

Плазмените концентрации на пиперацилин и тазобактам се удължават при пациенти с нарушена чернодробна функция. Полуживотът на пиперацилин и тазобактам се увеличава съответно приблизително с 25 % и 18 % при пациенти с хепатитна цироза в сравнение със здрави лица. Независимо от това не е необходима промяна в дозировката при пациенти с нарушена чернодробна функция.

Педиатрични пациенти

Фармакокинетиката на пиперацилин/тазобактам е проучвана при педиатрични пациенти с вътрекоремни и други инфекции. Във всяка възрастова група бъбречната фракция на елиминиране на пиперацилин и тазобактам е съответно приблизително 70 % и 80 %, както и при възрастни.

Средни фармакокинетични параметри на пиперацилин/тазобактам при педиатрични пациенти в различни възрастови групи.

Възрастова група	Пиперацилин		Тазобактам	
	Полуживот	Клирънс (ml/мин/кг)	Полуживот	Клирънс (ml/мин/кг)
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

Предклиничните данни не разкриват специална опасност за хората, според данните от конвенционалните проучвания за токсичност и генотоксичност при хронично приложение

доза. Не са провеждани проучвания за канцерогенен потенциал с пиперацилин/тазобактам.

Проучване на фертилността при пиперацилин/тазобактам установява намаляване на поколенията и увеличаване на фетусите със забавяне на осификацията и отклонения при гръдния кош след интраперитонеално въвеждане. Фертилността на F1 поколенията и ембрионалното развитие на F2 поколенията не са нарушени. Проучване за тератогенност при плъхове не показва тератогенни ефекти след интравенозно въвеждане. При плъхове въздействие върху ембрионалното развитие е наблюдавано при токсични дози у майките. При плъхове едновременно с токсичността при майките е нарушено пери- и постнаталното развитие (намалено фетално тегло, увеличена смъртност при малките, увеличаване на мъртвите раждания) след интравенозно въвеждане.

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, освен тези, посочени в точка 6.6.

Когато се използва едновременно с друг антибиотик (напр. аминогликозид), Тебраник трябва да се прилага отделно. Смесването на Тебраник с аминогликозид *in vitro* може да предизвика инактивиране на аминогликозида.

Тебраник не трябва да се смесва с други лекарствени продукти в спринцовка или инфузионен флакон, тъй като съвместимостта не е установена.

Тебраник трябва да се въвежда чрез инфузия, приготвена отделно от други лекарствени продукти, освен ако бъде доказана съвместимост.

Поради химичната си нестабилност, Тебраник не трябва да се прилага в разтвори, които съдържат натриев бикарбонат.

Тебраник е несъвместим с Рингер лактатни разтвори (разтвор на Хартман).

Тебраник не трябва да се добавя към кръвни продукти или албуминови хидролизати.

6.3 Срок на годност

Флакон пред отваряне: 2 години

Флакон след първо отваряне/след приготвяне:

След приготвяне (и разреждане):

Приготвен и / или разреден Тебраник трябва да се използва веднага.

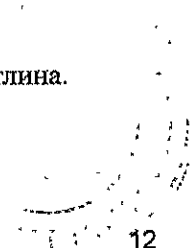
От микробиологична гледна точка лекарственият продукт трябва да се използва незабавно.

Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

6.4 Специални условия на съхранение

Неотворен: Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Да се съхранява под 25°C.



За условията за съхранение на приготвения лекарствен продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

ТЕБРАНИК 2 g/0,25 g прах за инжекционен/инфузионен разтвор:

Прозрачен стъклен флакон от 30 ml, запушен със сива бромо-бутил гумена запушалка и запечатан с виолетов PP/Al отлепващ се печат.

Размер на опаковката: 1 и 12 флакона в картонена кутия.

ТЕБРАНИК 4 g/0,5 g прах за инжекционен/инфузионен разтвор:

Прозрачен стъклен флакон от 48 ml, запушен със сива бромо-бутил гумена запушалка и запечатан с червен PP/Al отлепващ се печат.

Размер на опаковката: 1 и 12 флакона в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Указания за приготвяне

Интравенозна инжекция:

Всеки флакон пиперацилин/тазобактам 2 g/0,25 g се разтваря в 10 ml от един от следните разтворители. Всеки флакон пиперацилин/тазобактам 4 g/0,5 g се разтваря в 20 ml от един от следните разтворители.

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

Разклаща се до получаване на разтвор. Всяка интравенозната инжекция се поставя в продължение на 3 - 5 минути.

Интравенозна инфузия:

Всеки флакон пиперацилин/тазобактам 2 g/0,25 g се разтваря в 10 ml от един от горепосочените разтворители. Всеки флакон пиперацилин/тазобактам 4 g/0,5 g се разтваря в 20 ml от един от горепосочените разтворители.

Така полученият разтвор се разтваря допълнително с разтворител до общ обем от 50 ml до 100 ml или с декстран 60 mg/ml (6 %) в разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

Интравенозна инфузия трябва да бъде прилагана в продължение на 20-30 минути.

За еднократна употреба. Изхвърлете неизползвания разтвор.

Приготвянето/разтварянето трябва да се извършва в асептични условия. Приготвеният разтвор да се провери визуално за наличие на частици или обезцветяване преди приложение. Разтворът трябва да се използва, само ако е прозрачен и без частици.

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

7. **ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
AstraZeneca AB, S-151 Södertälje, Швеция

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



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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА