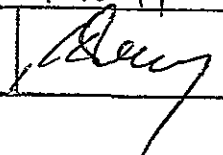


**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
PIPERACILLIN**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ
PIPERACILLIN

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към № 4302, № 4303, разрешение за употреба № 4304 / 2. 11. 01.	
812/25. 09 01	

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Наименование на веществото	Количество
Piperacillin sodium екв.на	1,042g 1,0g Piperacillin
Piperacillin sodium екв.на	2,084g 2,0g Piperacillin
Piperacillin sodium екв.на	4,168g 4,0g Piperacillin

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. ПОКАЗАНИЯ

Piperacillin се прилага за лечение на инфекции, причинени от чувствителни щамове на *Pseudomonas aeruginosa* и други чувствителни на антибиотика микроорганизми:

- инфекции на долни дихателни пътища;
- интраабдоминални инфекции, включително хепатобилиарни инфекции;
- инфекции на пикочните пътища;
- гинекологични инфекции, включително ендометрити, тазова възпалителна болест, pelvic cellulitis;
- септицемия;
- инфекции на кожата, кожните структури и меките тъкани;
- инфекции на костите и ставите;



- гонококови инфекции – неусложнен гонококов уретрит;
- за профилактика в хирургията, включително при интраабдоминални (гастроинтестинални и билиарни) интервенции, вагинална хистеректомия, абдоминална хистеректомия, цезарово сечение.

4.2. ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Piperacillin се прилага интравенозно, като директна инжекция или в инфузия, или дълбоко интрамускулно.

Дозировката се определя според типа и тежестта на инфекцията.

Възрастни

Тежки инфекции (септицемия, вътреболнични пневмонии, интраабдоминални инфекции, гинекологични инфекции, инфекции на кожата и меките тъкани) – обичайна доза – 12-18 g/дневно интравенозно, разделени в дози на всеки 4-6 часа.

Усложнени инфекции на пикочните пътища – обичайна доза – 8-16 g/дневно интравенозно, разпределени на 6-8 часа.

Неусложнени инфекции на пикочните пътища, придобити в обществото пневмонии – 6-8 g/дневно интрамускулно или интравенозно в разделени дози на 6-12 часа.

Неусложнена гонорея – 2 g еднократно интрамускулно заедно с 1 g пробенецид, даден перорално ½ час преди инжекцията.

Максималната доза обикновено е 24 g.

Деца

При новородени и деца до 14 години Piperacillin се прилага интравенозно. Препоръчвана дневна доза 100-300 mg/kg за деца от 2 месеца до 12 години, разделена на 3-4 приема. За новородени и деца под 2 месеца 100-300 mg/kg дневно, разпределена в два приема.

При интрамускулно приложение не трябва да се надвишава 2 g за инжекция на едно място за възрастни и 0,5 g за деца. Този начин на приложение се използва главно при лечение на неусложнена гонорея и инфекции на пикочните пътища.



При бъбречна недостатъчност дозата и интервалът на приложение се променят според стойностите на креатининовия клирънс както следва:

Креатининов клирънс ml/min	Неусложнена уринарна инфекция	Усложнена уринарна инфекция	Тежка системна инфекция
> 40	без промени в дозировката	без промени в дозировката	дозировката
20 -40	без промени в дозировката	9 g/ден 3 g всеки 8 часа	12 g/ден 4 g всеки 8 часа
< 20	6 g/ден 3 g всеки 12 часа	6 g/ден 3g всеки 12 часа	8 g/ден 4 g всеки 12 часа

За пациенти на хемодиализа максималната дневна доза е 6 g (2 g на всеки 8 часа). Тъй като хемодиализата отнема 30 % до 50 % от приложения Piperacillin за 4 часа, необходимо е допълнително да се прибавят по 1 g Piperacillin след всеки диализен интервал. При болни с чернодробна и бъбречна недостатъчност се препоръчва мониториране на серумните концентрации на Piperacillin.

Средната продължителност на лечебния курс с Piperacillin е от 7 до 10 дни, с изключение на гинекологичните инфекции, където той е от 3 до 10 дни. Продължителността на лечението се съобразява с клиничните и бактериологични данни за болния, като за повечето случаи продължава 48 до 72 часа след изчезване на симптомите; при инфекции, причинени от бета-хемолитични стрептококи група А, антибиотичната терапия продължава най-малко 10 дни, за да се намали риска от ревматичен пристъп или гломерулонефрит.

За профилактика в хирургията Piperacillin се прилага като 20-30 минутна инфузия непосредствено преди анестезията. Препоръчвани индикации и дозировка:



Индикации	I-ва доза	II-ра доза	III-та доза
Интраабдоми-нална хирургия	2 g i.v. непосредствено преди операцията	2 g по време на операцията	2 g всеки 6 часа след операцията, за не повече от 24 часа
Вагинална Хистеректомия	2 g i.v. непосредствено преди операцията	2 g 6 часа след I-та доза	2 g 12 часа след I-та доза
Абдоминална хистеректомия	2 g i.v. непосредствен преди операцията	2 g при връщане в реанимация	2 g след 6 часа
Цезарово сечение	2 g i.v. след прекъсване на пъпната връв	2 g 4 часа след I-та доза	2 g 8 часа след I-та доза

4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Piperacillin не се прилага при установена свръхчувствителност към Piperacillin и към други антибиотици от групата на пеницилините и/или цефалоспорините.

4.4. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА

Поради широкия си спектър на действие спрямо Грам-положителни и Грам-отрицателни аеробни и анаеробни микроорганизми, Piperacillin е подходящ при смесени инфекции преди идентифициране на причинителя.

Продуктът може да се прилага като самостоятелно лечение при инфекции, които обикновено изискват два антибиотика.

При лечение на тежки инфекции продуктът се комбинира с аминоклюкозидни антибиотици, особено при имunosупресивни пациенти.

Преди всеки нов курс на лечение с Piperacillin пациентът трябва внимателно да бъде разпитан, за да се установи дали е имал предишни реакции на свръхчувствителност към Piperacillin, други пеницилини, цефалоспорини или други лекарства. Трябва да се има



предвид възможността за наличие на кръстосана алергия към Piperacillin и цефалоспорици, гризеофулвин, пенициламин.

При липса на алергична анамнеза трябва да се направи скарификационна кожна проба с разтвор на антибиотика, а при анамнестични данни за алергия отначало се извършва епикутанна проба и ако тя е отрицателна се извършва скарификационна проба. Пробите се отчитат след 30 минути. В случай на развитие на тежка остра реакция на свръхчувствителност е необходимо прилагане на 0,1 mg - 0,3 mg - 0,5 mg адреналин подкожно, венозна инфузия на кортикостероиди, антихистамини (парентерално), новфилин и селективни бета-адреномиметици при бронхоспазъм, кислород, обдишване, ако е необходимо и интубация.

При пациенти с алергична диатеза напр. бронхиална астма, сенна хрема, уртикария Piperacillin (както всички пеницилици) трябва да се прилага с повишено внимание.

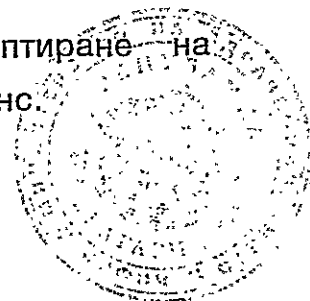
Ако се наблюдава някаква форма на алергия се препоръчва прекъсване употребата на лекарството.

Въпреки, че Piperacillin притежава ниска токсичност, характерна за групата на пеницилицици, препоръчва се при продължително лечение периодично следене функцията на бъбреците, черния дроб, кръвотворната система.

При някои от пациентите, третирани с бета-лактамени антибиотици, включително и с Piperacillin, може да се наблюдава кървене. В такъв случай се препоръчва прекъсване приложението на продукта и назначаване на подходяща терапия. Да се избягва едновременната употреба с хепарин и други антикоагуланти.

Piperacillin, както всички антибактериални средства, при продължителна употреба повишава риска от свръхрастеж на резистентни микроорганизми. При наличие на такава инфекция се назначава подходяща терапия.

При бъбречна недостатъчност е необходимо адаптиране на дозировката на антибиотика според кратининовия клирънс.



Да се има предвид количественото съдържание на натрий ($\approx 42,6$ mg/g) в лекарствения продукт при прилагане на пациенти с ограничение на натрия в диетата.

При пациенти с нисък калиев резерв и пациенти, получаващи цитостатици и диуретици, е необходимо следене на електролитния баланс с оглед възможността за развитие на хипокалиемия.

При болни с cystic fibrosis лечението с Piperacillin може да е съпроводено със случаи на треска и обриви.

При деца под 12 години Piperacillin да се прилага само в крайна нужда.

4.5. ЛЕКАРСТВЕНИ И ДРУГИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Комбинацията на Piperacillin с аминокликозидни антибиотици е синергична и при необходимост от едновременното им прилагане те не трябва да се смесват в една спринцовка или инфузионен разтвор, поради опасност от инактивиране и трябва да се въвеждат на различни места през интервал от 1 час.

Пробенцид, приложен перорално в доза 1 g, преди интрамускулна инжекция на Piperacillin, повишава с около 30% максималните серумни концентрации на антибиотика.

При комбиниране с бета-лактамазния инхибитор тазобактам се разширява антибактериалния спектър на действие на Piperacillin.

Piperacillin потиска тромбоцитната агрегация и увеличава риска от кървене при едновременно приложение с хеларин, индиректни антикоагуланти или тромболитични агенти.

Piperacillin удължава невро-мускулната блокада, предизвикана от векуроний. Не е изключено този ефект да се наблюдава и спрямо други недеполяризираци миорелаксанти при едновременно приложение с Piperacillin.



4.6. БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ

Безвредността на Piperacillin при бременни не е доказана, затова се препоръчва да се избягва употребата му по време на бременност, освен при неотложни индикации. Необходимо е повишено внимание при прилагане на кърмачки. Piperacillin се излъчва в ниски концентрации в кърмата.

4.7. ЕФЕКТИ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ

Piperacillin не влияе върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

Могат да се наблюдават следните нежелани лекарствени реакции:

- локални - тромбофлебити (около 4%), болка, еритема, индурация (около 2%), по-рядко екхимоза, хематоми;
- гастроинтестинални - диария (около 2 %), по-рядко гадене, повръщане, рядко псевдомембранозен колит;
- алергични реакции - обриви (около 1 %), по-рядко сърбеж, еритема мултиформе, рядко анафилактичен шок (виж Предпазни мерки);
- чернодробни - повишение стойностите на чернодробните ензими (LDH, SGOT, SGPT), хипербилирубинемия, холестатичен хепатит;
- бъбречни - покачване на серумния креатинин или урея, рядко интерстициален нефрит;
- ЦНС - главоболие, замаяване, отпадналост;
- кръвотворна и лимфна система - обратима левкопения, неутропения, тромбоцитопения и еозинофилия, главно при продължително лечение с високи дози; фалшиво позитивизиране на директния тест на Coombs;
- промени в серумните електролити – при пациенти с чернодробни заболявания, пациенти на цитостатична или диуретична терапия в



редки случаи се съобщава за намаляване на серумния калий при високи дози Piperacillin;

- други – рядко удължена мускулна релаксация, суперинфекция с резистентни микроорганизми, вкл. кандидозни инфекции, кървене.

4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ

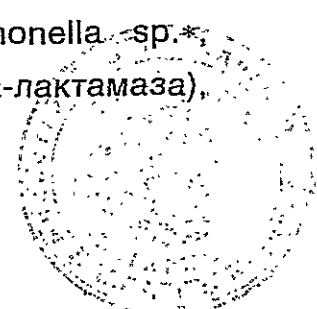
При предозирание е възможно да се наблюдават конвулсии и други признаци на токсичност от страна на централната нервна система. В случай на предозирание особено при прилагане на големи дози при болни с бъбречна недостатъчност се прекъсва употребата на продукта и болният се третира симптоматично. Piperacillin може да се отстрани от кръвообращението чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА

Piperacillin е полусинтетичен широкоспектърен пеницилин от групата на ацилуридопеницилините. Действието му е бактерицидно спрямо пролифериращи микроорганизми, чрез блокиране на трансептидазите участващи в синтезата на бактериалната стена.

Антибактериалният спектър на Piperacillin включва голям брой грам-отрицателни и грам-положителни патогени, включително аеробни и анаеробни щамове. **Проявява висока активност спрямо *Pseudomonas aeruginosa*** и значителен брой щамове *Pseudomonas* *seraciac**, *Ps.maltophilia** и *Ps.fluorescens*. Активен е спрямо голям брой **Грам-отрицателни микроорганизми** - *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Providentia rettgeri*, *Serratia sp.*, включително *Serratia marcescens* и *Serratia liquefaciens*, *Klebsiella sp.* включително и *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter sp.* включително *Enterobacter aerogenes* и *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter sp.* включително *Citrobacter freundii* и *Citrobacter diversus*, *Acinetobacter sp.*, *Moraxella sp.**, *Shigella sp.**, *Salmonella sp.**, *Haemophilus influenzae* (щамове непродуциращи бета-лактамаза).



Neisseria gonorrhoeae (включително бета-лактамаза продуциращи гонококи), *Neisseria meningitidis** , *Yersinia sp.**

-Грам-положителни микроорганизми - *Streptococcus gr.D.*, включително *Enterococcus* (*Streptococcus faecalis* и *Streptococcus faecium*), *Streptococcus sp.* бета-хемолитични, включително *Streptococcus gr.A* (*Streptococcus pyogenes*) и *Streptococcus gr.B* (*Streptococcus agalactiae*), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, непродуциращи бета-лактамаза щамове на *Staphylococcus aureus** и *Staphylococcus epidermidis**.

- анаеробни бактерии - *Bacteroides sp.*, включително групата на *Bacteroides fragilis* (*Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*) и *Bacteroides melaninogenicus*; *Clostridium sp.*, включително *Clostridium perfringens* и *Clostridium difficile**; *Eubacterium sp.*; *Fusobacterium sp.*, *Peptococcus sp.*, *Peptostreptococcus sp.*; *Veillonella sp.*

*** Piperacillin е показал активност in vitro спрямо тези микроорганизми, но клиничната активност не е доказана.**

Голям брой щамове устойчиви на други пеницилини, цефалоспорини и аминогликозиди са чувствителни на *Piperacillin*.

In vitro *Piperacillin* се инактивира от бета-лактамазите, продуцирани от стафилококи и бета-лактамазите, продуцирани от грам-отрицателни микроорганизми. Възможна е кръстосана резистентност с някои от другите пеницилини, действащи спрямо *Pseudomonas aeruginosa*.

In vitro тестове показват, че *Piperacillin* действа синергично с аминогликозидни антибиотици спрямо повечето щамове *Pseudomonas aeruginosa*.

Активността на *Piperacillin* се разширява при комбиниране с бета-лактамазния инхибитор тазобактам.

5.2. ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ СВОЙСТВА



При интрамускулно приложение на Piperacillin максимални серумни концентрации се постигат след 30-50 минути, а при интравенозно приложение непосредствено след инжекцията или инфузията.

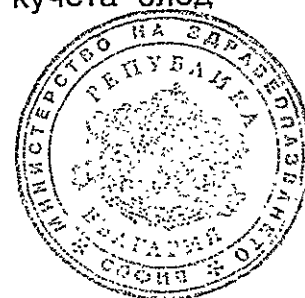
Максималната серумна концентрация се увеличава при едновременно приложение на пробенецид. Около 20 % от антибиотика се свързва със серумните протеини. Серумното време на полуелиминиране е около 1 час, като може да бъде удължено при новородени и болни с бъбречна недостатъчност. При умерена степен на бъбречно увреждане серумното време на полуелиминиране може да бъде удвоено, при тежка степен до 5-6кратно удължено, а при пациенти едновременно с бъбречни и чернодробни увреждания и повече.

Разпределя се добре в организма, като постига високи концентрации в телесните тъкани и течности, в костите, простатата, сърцето, окото, синусите, в жлъчката. При възпалени менинги прониква в цереброспиналната течност. Премахва през плацентарната бариера. Около 60-80 % от приложения Piperacillin се излъчва непроменен през бъбреците чрез гломерулна филтрация и тубуларна секреция до 24-тия час след приложението, като се достигат високи концентрации в урината. Високи концентрации се достигат в жлъчката и около 20-25 % от антибиотика се екскретира чрез жлъчката. В ниски концентрации Piperacillin се излъчва в кърмата. Отстранява се при хемодиализа.

5.3. ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

Изследвани са мишки и плъхове след i.m.,s.c. и i.v. прилагане на Piperacillin. Получените резултати дават основание за причисляването му към слаботоксичните вещества.

Опитите за подостра токсичност са проведени с плъхове, третирани 30 дни мускулно с дози 1 и 3 g/kg телесна маса и с кучета след венозно въвеждане на 1 g/kg дневно за 15 дни.



Не са установени промени в поведението, смъртността, както и статистически значими отклонения в стойностите на всички изследвани хематологични и клинично-биохимични показатели. 30-дневното прилагане на пльхове предизвиква в отделни животни локално дразнещ ефект. Патоморфологичните изследвания на пльхове и кучета не показват увреждане структурата на вътрешните органи, свързано с прилагането на Piperacillin.

В опити със зайци антибиотикът не е показал пирогенност.

Изследванията върху репродукцията на мишки и пльхове с дози, 4-кратно по-високи от човешката, не показват данни за смутен фертилитет или увреждане на плода. Тъй като не винаги могат да се предскажат реакциите в човешкия организъм, при бременни жени се препоръчва ограничена употреба, само при тежки инфекции.

Piperacillin преминава през плацентата. Екскретира се в млякото на кърмачки, което изисква особено внимание при прилагането.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА И ТЕХНИТЕ КОЛИЧЕСТВА

Лекарствената форма не съдържа помощни вещества.

6.2. ФИЗИКО-ХИМИЧНИ НЕСЪВМЕСТИМОСТИ

Несъвместимост е наблюдавана при смесване ин витро на Piperacillin с аминокликозиди и натриев хидрокарбонат.

Поради възможни взаимодействия на Piperacillin с други продукти ин витро не е желателно смесването им в една спринцовка.

6.3. СРОК НА ГОДНОСТ

Две години.

6.4. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ

При температура под 25 °С.

След разтваряне да се съхранява от 2°С до 8°С (в хладилник) до

48 часа.



Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5. ДАННИ ЗА ОПАКОВКАТА

Piperacillin прах за инжекционен разтвор в безцветни стъклени флакони от 9 ml по 1,0 g, от 30 ml по 2,0 g и от 50 ml по 4,0 g.

6.6. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Начин на приготвяне на инжекционните и инфузионни разтвори:

За интрамускулно приложение:

Всеки грам Piperacillin се разтваря най-малко с 2 ml разтворител - стерилна вода за инжекции, 0,9 % разтвор на натриев хлорид или 0,5 %-1% лидокаин хидрохлорид (без епинефрин). При разтваряне с лидокаин, задължително да се изпитва чувствителността на пациента към лидокаин. Лидокаин е противопоказан при болни със свръхчувствителност спрямо локални анестетици от амиден тип. Разклаща се добре до пълно разтваряне. Инжектира се дълбоко интраглютеално, като еднократната доза, прилагана на едно място, не трябва да надвишава 2 g за възрастни и 0,5 g за деца.

За интравенозно приложение:

Всеки грам Piperacillin се разтваря най-малко с 5 ml разтворител - стерилна вода за инжекции, 0,9% разтвор на натриев хлорид, 5 % разтвор на декстроза. Разклаща се добре до пълно разтваряне. Инжектира се бавно за не по-малко от 3-5 минути за всеки грам Piperacillin.

За интравенозна инфузия:

Всеки грам Piperacillin се разтваря с 5-10 ml разтворител - стерилна вода за инжекции, 0,9 % разтвор на натриев хлорид, 5 % разтвор на декстроза, Рингеров разтвор. Пригответият по този начин разтвор се доразрежда с 50-100 ml от същия разтворител. Продължителност на инфузията - 20-30 минути.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Балканфарма - Разград АД



бул. "Априлско въстание" 68

Разград, 7 200

България

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА
ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Протокол №482/28.04.88.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

ЮЛИ 2001

