

Приложение 1

Кратка характеристика на продукта

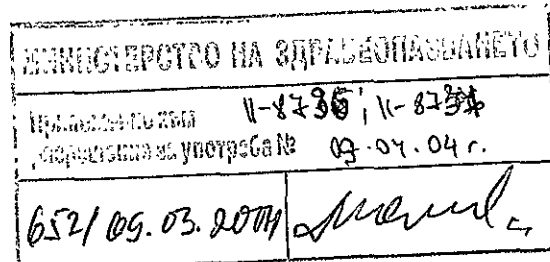


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TAZOCIN* 2,25 g
2g piperacillin/250 mg tazobactam

TAZOCIN* 4,5 g
4g piperacillin/500 mg tazobactam



2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон TAZOCIN 2,25 g съдържа 2,085 g piperacillin sodium, еквивалентен на 2 g piperacillin и 0,2683 g tazobactam sodium, еквивалентен на 250 mg tazobactam. Съдържанието на натрий в един флакон е 4,69 mEq (108,0 mg).

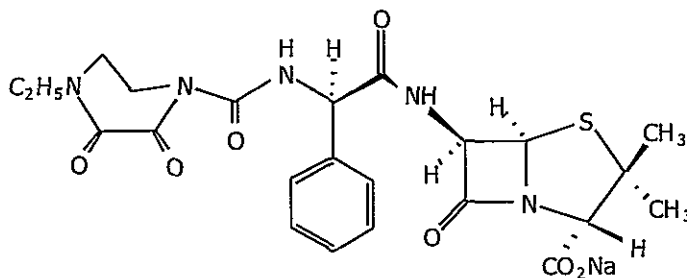
Всеки флакон TAZOCIN 4,5 g съдържа 4,170 g piperacillin sodium, еквивалентен на 4 g piperacillin и 0,5366 g tazobactam sodium, еквивалентен на 500 mg tazobactam. Съдържанието на натрий в един флакон е 9,39 mEq (216 mg).

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен или инфузионен разтвор

TAZOCIN представлява бял до белезникав на цвят лиофилизиран прах, съдържащ piperacillin и tazobactam под формата на натриеви соли, в едnodозови стъклени флакони.

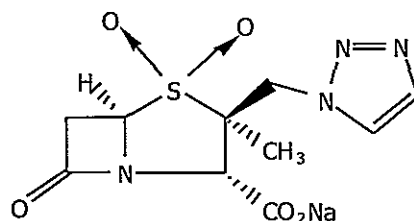
Piperacillin sodium е дериват на D(-)-a-aminobenzylpenicillin. Химичното наименование на piperacillin sodium е sodium (2S, 5R, 6R)-6-[(R)-2-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)-2-phenylacetamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid. Структурната му формула е следната:



Piperacillin Sodium

Tazobactam sodium е дериват на пеницилиновото ядро. Химически tazobactam представлява сулфон на пеницилиновата киселина. Химичното му наименование е sodium (2S, 3S, 5R)-3-methyl-7-oxo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid 4,4-dioxide. Химическата структура на tazobactam sodium е:





Tazobactam Sodium

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

TAZOCIN е показан за лечение на следните системни и/или локални бактериални инфекции, причинени от чувствителни микроорганизми:

Инфекции на долните дихателни пътища

Причинени от Грам (-) аероби, по-специално Enterobacteriaceae, Pseudomonas spp., Stenotrophomonas [Xanthomonas] spp., Acinetobacter spp., но също така и от чувствителни (виж раздел Микробиология) аеробни Грам (+) и/или анаеробни микроорганизми. Началната терапия на вътреболнични инфекции на долните дихателни пътища трябва да включва и аминогликозиди, поради вероятността те да са причинени от полирезистентни Pseudomonas aeruginosa.

Инфекции на пикочните пътища (усложнени или неусложнени)

Причинени от Грам (-) аероби, по-специално Enterobacteriaceae, Pseudomonas spp., Stenotrophomonas [Xanthomonas] spp., Acinetobacter spp., а също така и от чувствителни (виж раздел Микробиология) аеробни Грам (+) и/или анаеробни микроорганизми.

Интраабдоминални инфекции

Причинени от Грам (-) аероби, по-специално Enterobacteriaceae, Pseudomonas spp., Stenotrophomonas [Xanthomonas] spp., Acinetobacter spp., а също така и от чувствителни (виж раздел Микробиология) аеробни Грам (+) и/или анаеробни микроорганизми.

Деца до 12 години:

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

Инфекции на кожата и подкожните тъкани

Причинени от Грам (-) и Грам (+) аероби, особено methicillin-чувствителен Staphylococcus aureus, Streptococcus spp., Enterobacteriaceae, Pseudomonas spp., Enterococcus spp., както и чувствителни (виж раздел Микробиология) анаеробни микроорганизми.

Бактериална септицемия

Причинени от Грам (-) аероби, по-специално Enterobacteriaceae, Pseudomonas spp., Stenotrophomonas [Xanthomonas] spp., Acinetobacter spp., а също така и от чувствителни



(виж раздел Микробиология) аеробни Грам (+) и/или анаеробни микроорганизми.

Гинекологични инфекции

Причинени от Грам (-) аероби, по-специално Enterobacteriaceae, Pseudomonas spp., Stenotrophomonas [Xanthomonas] spp., Acinetobacter spp., Enterococci, а също така и от чувствителни (виж раздел Микробиология) аеробни Грам (+) и/или анаеробни микроорганизми.

Бактериални инфекции при пациенти с неутропения

Причинени от Грам (-) аероби, по-специално Enterobacteriaceae, Pseudomonas spp., Stenotrophomonas [Xanthomonas] spp., Acinetobacter spp., а също така и от чувствителни (виж раздел Микробиология) аеробни Грам (+) и/или анаеробни микроорганизми.

Началната терапия трябва да включва аминогликозиди поради вероятност от наличие на полирезистентни Pseudomonas aeruginosa.

При лечението на пациенти с неутропения, трябва да се прилагат пълните терапевтични дози на TAZOCIN и да се включат аминогликозиди. Не трябва да се забравя възможността от поява на хипокалиемия при пациенти с малки резерви на калий, като при тях е необходимо периодично проследяване на серумните електролити.

Инфекции на костите и ставите

Причинени от Грам (-) аероби, по-специално Enterobacteriaceae, Pseudomonas spp., Stenotrophomonas [Xanthomonas] spp., Acinetobacter spp., а също така и от чувствителни (виж раздел Микробиология) аеробни Грам (+) и/или анаеробни микроорганизми.

Полимикробни инфекции

TAZOCIN е показан за лечение на полимикробни инфекции, при които се подозира наличие на аеробни и анаеробни микроорганизми (интраабдоминални инфекции, инфекции на кожата и подкожните тъкани, инфекции на горните и долните дихателни пътища, гинекологични инфекции).

Докато TAZOCIN е показан за употреба само в споменатите по-горе случаи, инфекции, причинени от чувствителни на piperacillin микроорганизми могат също да бъдат третирани с TAZOCIN, поради съдържанието на piperacillin. Следователно лечението на смесени инфекции, причинени от чувствителни на piperacillin и β -лактамаза продуциращи микроорганизми, чувствителни на piperacillin/tazobactam не налага добавянето на друг антибиотик.

Преди началото на лечението е необходимо да се извършат съответни микробиологични посевки и антибиограма, за да се изолират причинителите и да се определи тяхната чувствителност към piperacillin/tazobactam. Поради широкия спектър на действие по отношение на Грам (+) и Грам (-) аеробни и анаеробни микроорганизми, TAZOCIN е особено ефективен при лечение на смесени инфекции и при лечение на "сляпо", преди да са известни резултатите от лабораторните изследвания. Терапията с TAZOCIN може да започне преди излизането на тези резултати. След уточняване на резултатите или при липса на клинично подобрение може да се направят корекции в лечението.

При тежки инфекции терапията с TAZOCIN може да започне преди получаване на резултата от антибиограмата.

TAZOCIN действа синергично с аминогликозидите срещу някои щамове на Pseudomonas aeruginosa. Комбинираната терапия е ефективна особено при пациенти със нарушен



имунитет. И двете лекарства трябва да се прилагат в пълна терапевтична доза. Веднага след получаването на резултатите от микробиологичното изследване и антибиограмата антибиотичното лечение трябва да се коригира адекватно.

4.2 Дозировка и начин на приложение

TAZOCIN се прилага чрез бавна интравенозна инжекция (най-малко 3 – 5 минути) или инфузия (в рамките на 20 - 30 минути).

Възрастни и юноши над 12 години

Обичайната доза за възрастни и юноши с неувредена бъбречна функция е 4,5 g TAZOCIN на всеки 8 часа.

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

Деца на възраст от 2 до 12 години

Препоръчителна дозировка

Хоспитализирани деца с интраабдоминална инфекция

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

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

Продължителността на лечението зависи от тежестта на инфекцията и клиничното и микробиологичното подобрение на пациента. Препоръчителният курс на лечение е минимум 5 дни и максимум 14 дни, като се има предвид, че приложението на лекарството трябва да продължи поне 48 часа след изчезване на болестните симптоми.

Деца под 2 годишна възраст

До получаването на допълнителни данни TAZOCIN не трябва да се прилага при деца под 2 години.

Бъбречна недостатъчност

При пациенти с бъбречна недостатъчност дозировката трябва да се коригира според степента на увреждане на бъбречната функция. Препоръчват се следните дневни дози:

ДОЗИРОВКА ПРИ ИНТРАВЕНОЗНО ПРИЛОЖЕНИЕ ПРИ ВЪЗРАСТНИ ПАЦИЕНТИ С УВРЕДЕНА БЪБРЕЧНА ФУНКЦИЯ

Креатининов клирънс (ml/min)	Препоръчителна доза
>40	Не е необходима корекция на дозата
20-40	12 g/1,5 g дневно Еднократна доза: 4 g/500 mg на 8 часа
<20	8 g/1 g дневно Еднократна доза: 4 g/500 mg на 12 часа

При пациенти на хемодиализа максималната дневна доза е 8 g/1 g piperacillin/tazobactam.



Поради това, че при хемодиализата се отстраняват 30% - 50% piperacillin за 4 часа, е необходимо въвеждането на допълнителна доза от 2 g/250 mg piperacillin/tazobactam след всяко диализиране. При пациенти с бъбречна и чернодробна недостатъчност проследяването на серумните нива на piperacillin/tazobactam осигурява допълнителни данни за актуализиране на дозата.

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

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

Креатининов клирънс	Препоръчителна доза на piperacillin/tazobactam
> 50 ml/min	112,5 mg/kg (100 mg piperacillin/12,5 mg tazobactam) на 8 часа
≤ 50 ml/min	78,75 mg/kg (70 mg piperacillin/8,75 mg tazobactam) на 8 часа

Това е само приблизителна корекция на дозата. Всеки пациент трябва внимателно да бъде наблюдаван за появата на токсични прояви. Дозата на лекарството и интервалите на приложение трябва съответно да се коригират.

Продължителност на лечението

При остри инфекции лечението с TAZOCIN трябва да продължи минимум 5 дни и още 48 часа след преминаване на болестните прояви или фебрилитета.

4.3 Противопоказания

Употребата на TAZOCIN е противопоказана при пациенти с данни за свръхчувствителност към лекарства от групите на пеницилините и/или цефалоспорините или β-лактамазните инхибитори.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предпазни мерки при употреба

При пациенти, лекувани с пеницилинови антибиотици са наблюдавани сериозни и понякога фатални (анафилактични/ *анафилктоидни*) реакции на свръхчувствителност. Такива реакции е по-вероятно да се появят при пациенти с данни за свръхчувствителност към множество алергени.

Има съобщения за тежки реакции на свръхчувствителност по време на лечение с цефалоспорини при пациенти с анамнестични данни за пеницилинова алергия. Преди започване на лечението с TAZOCIN трябва да се съберат подробни данни за предшестващи прояви на свръхчувствителност към пеницилини, цефалоспорини и други алергени. В случай на поява на алергична реакция в хода на лечението, приложението на лекарството трябва да се преустанови. При тежки реакции на свръхчувствителност може да се наложи приложение на адреналин и други спешни мерки.

При поява на тежка персистираща диария трябва да се отчете вероятността да се касае за животозастрашаващ лекарствено индуциран псевдомембранозен колит. Приемът на TAZOCIN трябва незабавно да се преустанови и да се започне адекватно лечение (например teicoplanin или vancomycin перорално). Лекарствата



перисталтиката са противопоказани.

Лабораторни изследвания: Трябва да се осъществява периодичен контрол на хемопоезата, особено при продължително лечение (≥ 21 дни), *тъй като може да се появи левкопения и неутропения.*

Специални предупреждения

Независимо, че piperacillin/tazobactam притежава характерната за пеницилиновите антибиотици ниска токсичност, при продължително лечение се препоръчва периодичен контрол на функциите на отделни органи и системи, включително бъбречна, чернодробна и хемопоеза.

При някои пациенти, приемащи β -лактамни антибиотици са наблюдавани кръвотечения. Тези прояви понякога са свързани с промени в коагулационните проби като време на съсирване, тромбоцитна агрегация, протромбиново време и се появяват по-често при пациенти с бъбречна недостатъчност. При поява на кръвене антибиотичното лечение трябва да се преустанови и да се предприемат подходящи мерки.

Трябва да се има предвид и възможността за поява на резистентни микроорганизми, които могат да предизвикат суперинфекция, особено при провеждане на продължително лечение. В такива случаи е необходимо да се предприемат подходящи мерки.

Както при останалите пеницилини, при интравенозно въвеждане на дози, по-високи от препоръчаните, при пациентите може да се наблюдава повишена нервно-мускулна възбудимост или гърчове.

Това трябва да се отчита при лечение на пациенти, изискващи ограничаване на солевия прием. При болни с ниски нива на калий трябва да се провеждат чести изследвания на серумните електролити. Не трябва да се изключва възможността за възникване на хипокалиемия при пациенти с ниски стойности на калий и при лица, провеждащи цитостатично или диуретично лечение.

Употребата на антимикуробни препарати във високи дози за кратко време при лечение на гонорея би могла да маскира или да забави иззавата на симптомите на сифилиса в инкубационния период. Затова, преди започване на лечение на пациенти с гонорея, те трябва да се изследват за сифилис. Необходимо е да се вземе материал за изследване в тъмно поле от всички пациенти със суспектни данни за първична лезия, като серологичните тестове трябва да продължат минимум 4 месеца.

4.5 Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие

Взаимодействия с други лекарства

Едновременната употреба на probenecid и piperacillin/tazobactam предизвиква удължаване на плазмения полуживот и намаляване на бъбречния клирънс, както на piperacillin така и на tazobactam. Независимо от това, пиковите плазмени концентрации и на двете лекарства не се променят. Не е наблюдавано взаимодействие между piperacillin/tazobactam и vancomycin.

Piperacillin, приложен самостоятелно или в комбинация с tazobactam не променя значително фармакокинетиката на tobramycin при пациенти със запазена бъбречна функция и при такива с леко до средно тежко бъбречно увреждане. Фармакокинетиката на piperacillin, tazobactam и M1 метаболита не се променя значително от приложението на tobramycin.

До този момент не е изяснена промяната във фармакокинетиката на tobramycin и потенциалното образуване на пеницилин-аминогликозидни комплекси при пациенти с



лека до умерена бъбречна дисфункция, които приемат аминокликозиден антибиотик в комбинация с piperacillin/tazobactam.

При едновременна употреба на piperacillin с vecuronium се удължава нервно-мускулната блокада, предизвикана от vecuronium. Съществува вероятност от постигане на същия феномен при съвместно прилагане на TAZOCIN (piperacillin/tazobactam) с vecuronium. Счита се, че поради сходния им механизъм на действие, нервно-мускулната блокада, предизвикана от който и да е от останалите неполяризиращи миорелаксанти, може да се удължи в присъствие на piperacillin.

При едновременно използване на TAZOCIN с друг антибиотик, особено от аминокликозидната група, отделните лекарства не трябва да се смесват в един разтвор за венозна употреба, поради физическа несъвместимост.

При съпътстваща употреба на TAZOCIN с високи дози heparin, орални антикоагуланти и други препарати, оказващи влияние върху системата на кръвосъсирване и/или тромбоцитните функции, трябва редовно да се следят коагулационните показатели.

Piperacillin може да намали екскрецията на methotrexate. Следователно е необходимо мониториране на серумните нива на methotrexate, за да се избегнат прояви на лекарствена токсичност.

In vitro лабораторни изследвания

Както при останалите пеницилини, приложението на TAZOCIN може да доведе до фалшиво-положителна реакция за наличие на глюкоза в урината при използване на методи, базиращи на редуцията на медта (CLINITEST). Препоръчва се употреба на тестове, основаващи се на ензимни глюкозо-оксидационни реакции (например DIASTIX или TES-TAPE).

4.6 Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни относно употребата на TAZOCIN по време на бременност и в периода на кърмене. Продуктът не е оказал влияние върху фертилитета при опити с плъхове и не е наблюдаван тератогенен ефект при опитни мишки и плъхове. Piperacillin и tazobactam преминават през плацентата. Piperacillin се екскретира в ниски концентрации в кърмата. Концентрациите на tazobactam в кърмата не са проучвани. TAZOCIN трябва да се приема от бременни жени и кърмачки само в случай, че терапевтичната полза значително надвишава риска по отношение на пациентката и плода.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Няма ефект.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

По време на трета фаза клинични проучвания с TAZOCIN са третирани общо 2621 пациента. При 3,2% от тях лечението е преустановено, поради поява на нежелани лекарствени реакции, засягащи на първо място кожата (1,3%) като обрив и сърбеж, стомашно-чревния тракт (0,9%) - диария, гадене, повръщане, както и алергични реакции (0,5%).

Нежеланите локални реакции, независимо от причинно-следствената връзка с лечението с TAZOCIN включват: флебит (1,3%), реакции на мястото на инжектиране (0,5%), болка



(0,2%), възпаление (0,2%), тромбофлебит (0,2%) и оток (0,1%).

При провеждане на основните клинични проучвания (830 пациента) 90% от съобщаваните нежелани лекарствени реакции са леко до умерено изразени и с преходен характер.

Въз основа на данните от клинични проучвания при 1063 пациенти, най-често срещаните реакции независимо от причинно-следствената връзка с лекарството, са следните: диария (11,3%); главоболие (7,7%); запек (7,7%); гадене (6,9%); безсъние (6,6%); обрив (4,2%), в това число макуло-папулозен, булозен, уртикариален и екзематозен; повръщане (3,3%); диспепсия (3,3%); сърбеж (3,1%); промени в изпражненията (2,4%); фебрилитет (2,4%); ажитираност (2,1%); болка (1,7%); монилиаза (1,6%); хипертония (1,6%); замаяност (1,4%); коремни болки (1,3%); болки в областта на гърдите (1,3%); оток (1,2%); безпокойство (1,2%); ринит (1,2%); диспнея (1,1%).

Други клинично изявени нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при по-малко от 1,0% от пациентите са изброени, както следва по системи:

Автономна нервна система: хипотензия, илеус, синкоп.

Организмът като цяло: крампи, болка в гърба, обща слабост.

Сърдечно-съдова система: тахикардия, включително надкамерна и камерна, брадикардия, аритмия (предсърдно трептене, камерно трептене, сърдечен арест), сърдечна недостатъчност, циркулаторна недостатъчност, миокарден инфаркт.

Централна нервна система: тремор, конвулсии, вертиго.

Гастроинтестинална система: мелена, флатуленция, хеморагия, гастрит, хълцане, улцерозен стоматит, жълтеница.

При един пациент се съобщава за псевдомембранозен колит по време на клиничните изпитвания. Началото на симптомите на псевдомембранозния колит може да се наблюдава по време или след антибактериалното лечение. (виж ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА)

Слух: шум в ушите.

Свръхчувствителност: анафилаксия (включително шок).

Метаболизъм и хранене: симптоматична хипогликемия, жажда.

Мускулно-скелетна система: миалгия, артралгия.

Тромбоцити, време на кървене, кръвосъсирване: мезентериална емболия, пурпура, епистаксис, белодробна емболия (виж ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА).

Психични: обърканост, халюцинации, депресия.

Женска репродуктивна система: левкорей, вагинит.



Дихателна система: фарингит, белодробен оток, бронхоспазъм, кашлица.

Кожа и кожни придатъци: генитален пруритус, диафореза.

Сетивни органи: нарушения на вкуса.

Отделителна система: ретенция на урина, дизурия, олигурия, хематурия, инконтиненция.

Зрителни: фотофобия.

Кръвоносни съдове (екстракардиални): хиперемия.

Нежелани промени в лабораторни показатели: промените в лабораторните параметри, независимо от причинно-следствената връзка с лекарството, включват:

Хематологични: понижен хемоглобин и хематокрит, тромбоцитопения, тромбоцитемия, еозинофилия, левкопения, неутропения, агранулоцитоза, анемия, хемолитична анемия, панцитопения, тромбоцитоза. Свързаните с прием на TAZOCIN неутропения/левкопения са обратими и най-често са свързани с продължително лечение > 21 дни. При пациенти с такива прояви лечението е преустановено. При някои от тях са наблюдавани и придружаващи системни прояви (например треска, тремор и крампи).

Кръвосъсирване: положителен директен тест на Coombs, удължено протромбиново време, удължено парциално тромбoplastиново време.

Чернодробни: преходно повишаване на AST/SGOT, ALT/SGPT, алкална фосфатаза, билирубин, гамаглутамилтрансфераза.

Бъбречни: повишен серумен креатинин и урея.

Изследвания на урината: протеинурия, хематурия, ниурия.

Допълнителните лабораторни находки включват промени в нивата на електролитите (повишени или понижени нива на натрий, калий, калций), хипергликемия, понижен общ белтък и албумин.

По отношение на piperacillin sodium (PIPRIL) са получени съобщения за следните нежелани реакции:

Кожа и кожни придатъци: еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза се съобщават рядко.

Гастроинтестинални: холестатичен хепатит.

Бъбречни: рядко се съобщават интерстициален нефрит и бъбречна недостатъчност.

Мускулно-скелетна система: продължителна миорелаксация. Лечението с piperacillin на пациенти с цистифиброза е свързано с повишена честота на повишената температура и обрива.



4.9 Предозиране

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, са наблюдавани повишена нервномускулна възбудимост или гърчове, особено в случаите на съпътстваща бъбречна недостатъчност.

Лечение на предозирането.

Няма специфичен антидот.

При спешни случаи трябва да се предприемат всички интензивни мерки, както при отравяне с piperacillin.

При двигателна хипервъзбудимост са показани антиконвулсанти (диазепам или барбитурати).

В случай на тежка алергична реакция (анафилактичен шок), следва да се предприемат обичайните за такива състояния мерки (антихистаминови препарати, кортикостероиди, симпатикомиметици, при необходимост да се включи кислород и да се поддържа проходимостта на дихателните пътища).

5. МИКРОБИОЛОГИЯ, ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА И ФАРМАКОКИНЕТИКА

TAZOCIN представлява антибактериална комбинация за венозно инжектиране, която се състои от полусинтетичния антибиотик piperacillin sodium и β -лактамазния инхибитор tazobactam sodium.

АТС код: J01CR05

5.1 Микробиология

Piperacillin/tazobactam проявява висока активност по отношение чувствителни на piperacillin микроорганизми, както и по отношение на β -лактамаза продуциращите резистентни на piperacillin микроорганизми.

Грам (-) бактерии: продуциращи и непродуциращи β -лактамаза щамове на *Escherichia coli*, *Citrobacter* spp. (включително *C. freundii*, *C. diversus*), *Klebsiella* spp. (включително *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*), *Enterobacter* spp. (включително *E. cloacae*, *E. aerogenes*), *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Plesiomonas shigelloides*, *Morganella morganii*, *Serratia* spp. (включително *S. marcescens*, *S. liquefaciens*), *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Pseudomonas aeruginosa* и други *Pseudomonas* spp. (включително *P. cepacia*, *P. fluorescens*), *Xanthomonas maltophilia*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Moraxella* spp. (включително *Branhamella catarrhalis*), *Acinetobacter* spp., *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Pasteurella multocida*, *Yersinia* spp., *Campylobacter* spp., *Gardnerella vaginalis*.



In vitro проучвания са демонстрирали синергична активност между piperacillin/tazobactam и аминогликозидите по отношение на полирезистентни *Pseudomonas aeruginosa*.

Грам (+) бактерии: продуциращи и непродуциращи β -лактамаза щамове на стрептококи (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. bovis*, *S. agalactiae*, *S. viridans*, Group C, Group G), ентерококи (*E. faecalis*, *E. faecium*), *Staphylococcus aureus* (нерезистентни на methicillin *S. aureus*), *S. saprophyticus*, *S. epidermidis* (коагулаза-негативни стафилококи), corynebacteria, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia* spp.

Анаеробни бактерии: продуциращи и непродуциращи β -лактамаза анаероби като *Bacteroides* spp. (включително *B. bivius*, *B. disiens*, *B. capillosus*, *B. melaninogenicus*, *B. oralis*), *Bacteroides fragilis* група (включително *B. fragilis*, *B. vulgatus*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. uniformis*, *B. asaccharolyticus*), както и *Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium* spp., *Eubacterium* група, *Clostridia* spp. (включително *C. difficile*, *C. pafringens*), *Veillonella* spp., и *Actinomyces* spp.

Чувствителност (за пациенти на всякаква възраст)

Препоръчват се следните гранични критерии при интерпретацията на минималната инхибиторна концентрация (MIC):

ГРАНИЦИ НА МИНИМАЛНАТА ИНХИБИТОРНА КОНЦЕНТРАЦИЯ (MIC)

	Чувствителни	Междинни	Резистентни
Enterobacteriaceae	≤ 16 mg/l	32-64 mg/l	≥ 128 mg/l
Pseudomonas	≤ 64 mg/l	-	≥ 128 mg/l
Staphylococcus	≤ 8 mg/l	-	≥ 16 mg/l
*Streptococcus	≤ 1 mg/l	-	≥ 2 mg/l
Анаероби	≤ 32 mg/l	64 mg/l	≥ 128 mg/l

Преобладаването на придобитата резистентност може да варира според географските райони и във времето за отделни видове. Желателно е да се разполага с локалните данни за резистентност, особено при лечението на тежки инфекции. Тази информация дава насока при определянето на чувствителността на микроорганизмите към piperacillin/tazobactam.

Най-новите NCCL референтни източници са:

- Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria. That Grow Aerobically ; Approved Standard-Fifth Edition, NCCLS document M7-A5, Vol. 20 No. 2. 2000. NCCLS, Wayne, PA

За анаероби:

- Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing for Anaerobic Bacteria; Approved Standard-Fourth Edition, NCCLS document M11-A4, Vol. 17 No. 22. 1997. NCCLS, Wayne, PA

*Няма официални (NCCLS) препоръки за Streptococcus, посочените по-горе граници са препоръчани от Wyeth.

5.2 Фармакологични свойства

Piperacillin представлява широкоспектърен полусинтетичен антибиотик с активност по



отношение на голям брой Грам (+) и Грам (-) аеробни и анаеробни микроорганизми. Той проявява действието си посредством инхибиране на синтеза на клетъчната стена и клетъчния септум. Tazobactam представлява сулфон на triazolymethyl penicillanic acid и е мощен инхибитор на множество β -лактамази с плазмиден и хромозомен произход, които често обуславят наличието на резистентност към пеницилин и цефалоспорици (дори и към третото поколение). Tazobactam в състава на TAZOCIN усилва и разширява антимикробния спектър на piperacillin, като обхваща допълнително и голям брой β -лактамаза продуциращи бактерии, които обичайно са резистентни към piperacillin и други β -лактамни антибиотици. По такъв начин TAZOCIN обединява качествата на широкоспектърен антибиотик и β -лактамазен инхибитор.

5.3 Фармакокинетика

Абсорбция

Piperacillin и tazobactam се резорбират добре след интрамускулно приложение, с абсолютна бионаличност от 71% за piperacillin и 84% за tazobactam.

Разпределение и плазмени нива

На таблици 1-2 са представени средните плазмени концентрации на piperacillin и tazobactam в състояние на равновесие (steady state). Пикови плазмени концентрации на двете вещества се достигат непосредствено след интравенозна инфузия или инжекция. Плазмените нива на piperacillin, приеман едновременно с tazobactam са сходни с тези, които се отчитат при самостоятелно въвеждане на еквивалентна доза piperacillin

ТАБЛИЦА 1

ПЛАЗМЕНИ НИВА НА PIPERACILLIN/TAZOBACTAM ПРИ ВЪЗРАСТНИ СЛЕД ПРОВЕЖДАНЕ НА 5-МИНУТНА ВЕНОЗНА ИНФУЗИЯ (STEADY STATE)

ПЛАЗМЕНИ НИВА НА PIPERACILLIN (mcg/ml)

Piperacillin/ Tazobactam ДОЗА	5** min	30 min	1 h	2 h	3 h	4 h
2 g/250 mg	237	76	38	13	6	3
4 g/500 mg	364	165	92	37	16	7

ПЛАЗМЕНИ НИВА НА TAZOBACTAM (mcg/ml)

Piperacillin/ Tazobactam ДОЗА	5** min	30 min	1 h	2 h	3 h	4 h
2 g/250 mg	23,4	8,0	4,5	1,7	0,9	0,7
4 g/500 mg	34,3	17,9	10,8	4,8	2,0	0,9

**В края на 5-минутната инфузия

ТАБЛИЦА 2

ПЛАЗМЕНИ НИВА НА PIPERACILLIN/TAZOBACTAM ПРИ ВЪЗРАСТНИ СЛЕД ПРОВЕЖДАНЕ НА 30-МИНУТНА ВЕНОЗНА ИНФУЗИЯ (STEADY STATE)



ПЛАЗМЕНИ НИВА НА PIPERACILLIN(mcg/ml)

Piperacillin/ Tazobactam ДОЗА	30** min	1 h	1,5 h	2 h	3 h	4 h
2 g/250 mg	134	57	29	17	5	2
4 g/500 mg	298	141	87	47	16	7

ПЛАЗМЕНИ НИВА НА TAZOBACTAM (mcg/ml)

Piperacillin/ Tazobactam ДОЗА	30** min	1 h	1,5 h	2 h	3 h	4 h
2 g/250 mg	14,8	7,2	4,2	2,6	1,1	0,7
4 g/500 mg	33,8	17,3	11,7	6,8	2,8	1,3

** В края на 30-минутната инфузия

Установено е по-високо (приблизително с 28%) от пропорционалното нарастване на плазмените нива на piperacillin/tazobactam с повишаване на дозата от 2 g piperacillin /250 mg tazobactam до 4 g piperacillin/500 mg tazobactam.

При здрави лица плазменният период на полуелиминиране на piperacillin/tazobactam, след приложение на еднократни или неколкократно дози, се движи в рамките на 0,7 – 1,2 часа. Тези стойности не се влияят от големината на дозата или продължителността на инфузията. Времето за полуелиминиране на piperacillin и tazobactam се увеличава с намаляването на бъбречния клирънс.

Piperacillin и tazobactam са свързани с плазмените протеини, съответно 21% и 23%, при концентрации до 100 mcg/ml.

Piperacillin/tazobactam се разпределя широко в тъканите и телесните течности, включително чревната лигавица, жлъчния мехур, жлъчния сок и белите дробове.

Биотрансформация

Piperacillin се метаболизира до слабо микробиологично активния desethyl метаболит. Tazobactam се метаболизира до отделен краен продукт, който е неактивен в микробиологично отношение.

Екскреция

Piperacillin и tazobactam се елиминират през бъбреците посредством гломерулна филтрация и активна секреция. Piperacillin се екскретира бързо в непроменен вид като в урината се откриват 68% от дозата. Piperacillin, tazobactam и desethyl piperacillin се отделят и в жлъчката. Tazobactam и неговият метаболит се елиминират главно чрез бъбречна екскреция, като 80% от дозата се отделя в непроменен вид, а останалата част, - под формата на метаболит.

Нарушена бъбречна функция



Плазменият полуживот на piperacillin и tazobactam се удължава с понижаване на креатининовия клирънс. Удължаването е двукратно и съответно четирикратно по-високо за piperacillin и tazobactam при креатининов клирънс под 20 ml/min в сравнение със стойностите при пациенти с нормална бъбречна функция. При креатининов клирънс под 40 ml/min се препоръчва коригиране на дозировката (виж Дозировка и начин на приложение).

Piperacillin и tazobactam се отстраняват от организма посредством хемодиализа, като в диализната течност се откриват 31% и 39% от дозите, съответно на piperacillin и tazobactam. Piperacillin и tazobactam се отстраняват от организма при перитонеална диализа 5% и 12% от дозата. Относно корекция на дозировката при лица на хемодиализа вижте раздел Дозировка и начин на приложение.

Нарушена чернодробна функция

При пациенти с увредена чернодробна функция се наблюдава удължаване на полуживота на piperacillin и tazobactam. Независимо от това, промяна в дозировката не се налага.

5.4 Предклинични данни за безопасност

Канцерогенност и мутагенност

Не са проведени дългосрочни проучвания върху животни за оценка на канцерогенността на двете лекарствени вещества, както и на комбинацията от тях. Лекарствените вещества piperacillin и tazobactam са изследвани обстойно за мутагенност.

Различни резултати от стандартни in vitro изследвания не дават доказателства за мутагенност.

Тератогенност

Проведени са проучвания върху плъхове, оценяващи влиянието на комбинацията от piperacillin и tazobactam върху репродуктивните функции.

При дози до еквивалентната максимална терапевтична дневна доза (изчислена спрямо телесната повърхност) не е отчетено влияние върху фертилитета.

Проведени са проучвания върху лабораторни мишки и плъхове относно тератогенния ефект на комбинацията от piperacillin и tazobactam. Не са открити признаци за увреждане на плода при дози до 1-2 пъти максимална терапевтична дневна доза piperacillin (изчислена спрямо телесната повърхност) и до 2-3 пъти максимална терапевтична дневна доза tazobactam (изчислена спрямо телесната повърхност).

Няма достатъчно данни от специфични контролирани проучвания при бременни жени и кърмачки (виж 4.6 Бременност и кърмене).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ СВОЙСТВА

6.1 Помощни вещества

Продуктът не съдържа помощни вещества.

6.2 Несъвместимости

TAZOCIN не трябва да се смесва с други продукти в спринцовка или банк за инфузия.



тъй като липсват данни за тяхната съвместимост. При едновременна употреба на TAZOCIN с друг антибиотик лекарствените продукти трябва да се въвеждат по отделно.

Поради химическа нестабилност TAZOCIN не бива да се прилага с разтвори, съдържащи само натриев бикарбонат.

TAZOCIN не трябва да се прибавя към кръвни продукти и албуминови хидролизати.

6.3 Срок на годност

Две години.

Да се съхранява под 25 °С.

6.4 Предпазни мерки при съхранение

След изтичане на срока на годност, означен на опаковката, лекарството не трябва да се употребява.

Да се съхранява на места, недостъпни за деца.

Разтворът на TAZOCIN трябва да се използва до 24 часа след разтваряне в случай, че се съхранява при температура под 25 °С или до 48 часа при съхранение в хладилник (2°С - 8°С). Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

При описаните условия на съхранение TAZOCIN е несъвместим с разтвор на Рингер лактат за инжекции. TAZOCIN трябва да се разтваря с 0,9% натриев хлорид за инжекции, когато за разреждане се използва разтвор на Рингер лактат. Разреденият разтвор трябва да се приложи до 2 часа.

6.5 Данни за опаковката

TAZOCIN 2,25 g се предлага в стъклени флакони със сиви на цвят бутил-каучукови запушалки и сиви алуминиеви/пластмасови предпазни капачки.

TAZOCIN 4,5 g се предлага в стъклени флакони със сиви на цвят бутил-каучукови запушалки и розови алуминиеви/пластмасови предпазни капачки

6.6 Инструкции за употреба

Интравенозно приложение

Разтворете съдържанието на флакона със съответното количество разтворител посочено в таблицата. Използвайте един от съвместимите разтворители от дадения списък. Разклатете до пълно разтваряне на препарата.



Количество във флакона (piperacillin/tazobactam)	Обем на разтворителя необходим за добавяне във флакона
2,25 g (2 g/250 mg)	10 ml
4,50 g (4 g/500 mg)	20 ml

Подходящи разтворители

0,9% натриев хлорид за инжекции
Стерилна вода за инжекции***

Приготвеният разтвор трябва да се изтегли от флакона със спринцовка. При спазване на изискванията изтегленото съдържание на флакона ще осигури означените на етикета количества piperacillin и tazobactam.

Приготвеният разтвор може да се разреди допълнително до желаното количество (напр. 50 ml до 150 ml) с един от следните съвместими разтвори за разреждане:

Съвместими разтвори за разреждане

0,9% натриев хлорид за инжекции
Стерилна вода за инжекции***
Dextrose 5%
Dextran 6% in Saline
Dextrose 5% и 0,9% натриев хлорид

***Максималното допустимо количество стерилна вода за инжекции на доза е 50 ml.

Полученият разтвор трябва да се използва в рамките на два часа.

В случаите, когато piperacillin/tazobactam се използва в комбинация с друг антибиотик (например аминогликозиди), лекарствата трябва да се прилагат самостоятелно. Смесване на piperacillin/tazobactam с аминогликозид *in vitro* може да доведе до инактивиране на аминогликозида.

Piperacillin/tazobactam не трябва да се смесва с други лекарства в една спринцовка или инфузия, тъй като съвместимостта им не е установена.

Поради химична нестабилност piperacillin/tazobactam не трябва да се използва с разтвори, съдържащи само натриев бикарбонат.

Разтвор на Рингер лактат не е съвместим с piperacillin/tazobactam.

Piperacillin/tazobactam не трябва да се добавя към кръвни продукти или албуминови хидролизати.

6.7 Начин на отпускане



Само за болнична употреба.

6.8 Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба.

Wyeth Lederle Pharma GmbH
Storchengasse 1
A-1150 Vienna, Austria

6.9 Производител

Wyeth Laboratories (UK)
New Lane, Havant
Hants, PO9 2NG
UK

7. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

TAZOCIN 2.25 g – II-947/23.01.1998, II-7852/25.07.2003
TAZOCIN 4.5 g – II-948/23.01.1998, II-7853/25.07.2003

8. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Ноември 2002

