

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

PIPERACILLIN/TAZOBACTAM ACTAVIS
ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТАМ АКТАВИС

ОДОБРИЛ 2009!
ДАТА 11-03-2009

BY-2005 05389/11 2009

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Piperacillin/ Tazobactam Actavis 2 g / 0,25 g powder for solution for injection or infusion
Пиперацилин/ Тазобактам Актавис 2 g / 0,25 g прах за инжекционен или инфузионен разтвор

Piperacillin/ Tazobactam Actavis 4 g / 0,5 g powder for solution for injection or infusion
Пиперацилин/ Тазобактам Актавис 4 g / 0,5 g прах за инжекционен или инфузионен разтвор

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 разтвор за инжектиране/вливане съдържа 4,7 mmol (108 mg) натрий.

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

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

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен или инфузионен разтвор.
Бял до сивобелезникав прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

Пиперацилин/ Тазобактам Актавис е показан за лечение на умерени до тежки системни и/или локални бактериални инфекции, при които се подозират или са изолирани бета-лактамаза продуциращи бактерии, като например:

Възрастни/юноши и хора в старческа възраст

- Вътреболнична пневмония;
- Усложнени инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит);
- Интраабдоминални инфекции;
- Кожни и мекотъканни инфекции;
- Бактериални инфекции при пациенти с неутропения.

Деца (2 до 12 години)

Бактериални инфекции при деца с неутропения.

Трябва да се вземат под внимание официалните ръководства за правилна употреба на антибактериалните средства.

4.2 Дозировка и начина на употреба

Piperacillin/ Tazobactam Actavis може да се прилага посредством бавна интравенозна инжекция (над поне 3-5 минути) или бавно интравенозно вливане (над 20-30 минути).



За указания за разтваряне, вижте раздел 6.2 и 6.6.

Лечението на смесени инфекции, причинени от микроорганизми, чувствителни към пиперацилин и бета-лактамаза продуциращи микроорганизми, чувствителни към пиперацилин/тазобактам обикновено не изисква използването на допълнителен антибиотик.

При пациенти с вътреболнична пневмония и инфекции при пациенти с неутропения, пиперацилин/тазобактам може да се използва заедно с аминогликозид. Ако е необходима употребата на аминогликозид с пиперацилин/тазобактам, и двата продукта трябва да се приложат в терапевтични дози.

Пациентите с неутропения с признаци на инфекция (напр. треска) трябва да бъдат незабавно подложени на емпирична антибиотична терапия преди получаването на лабораторните резултати.

Възрастни и деца над 12 години, с нормална бъбречна функция

Обичайната дозировка за възрастни и деца над 12 години е 4,5 g Пиперацилин/ Тазобактам Актавис (4 g пиперацилин/ 500 mg тазобактам) на всеки 8 часа.

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

При неутропения, препоръчителната доза е 4,5 g Пиперацилин/ Тазобактам Актавис (4 g пиперацилин/ 500 mg тазобактам) на всеки 6 часа в комбинация с аминогликозид.

Пациенти в старческа възраст с нормална бъбречна функция

Пиперацилин/ Тазобактам Актавис може да се използва в същите дозови нива, както при възрастни, освен в случаите на бъбречни увреждания (вж. по-долу):

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

При пациенти с бъбречна недостатъчност, интравенозната доза трябва да бъде коригирана до степента на конкретното бъбречно увреждане. Препоръчителните дози са както следва:

Креатининов клирънс (ml/min)	Препоръчителна доза Пиперацилин/ Тазобактам	
	Общо	Разделени дози
20 - 80	12/1,5 g /ден	4000/500 mg q 8H
< 20	8/1 g /ден	4000/500 mg q 12H

За пациенти на хемодиализа, максималната дневна доза е 8 g/1 g пиперацилин/тазобактам. Освен това, тъй като хемодиализата елиминира 30%-50% от пиперацилин за 4 часа, трябва да се приложи една допълнителна доза от 2 g/250 mg пиперацилин/тазобактам след всеки диализен период.

За пациенти с бъбречна и чернодробна недостатъчност, измерването на серумните нива на Пиперацилин/ Тазобактам Актавис ще даде допълнителна насока за коригиране на дозата.

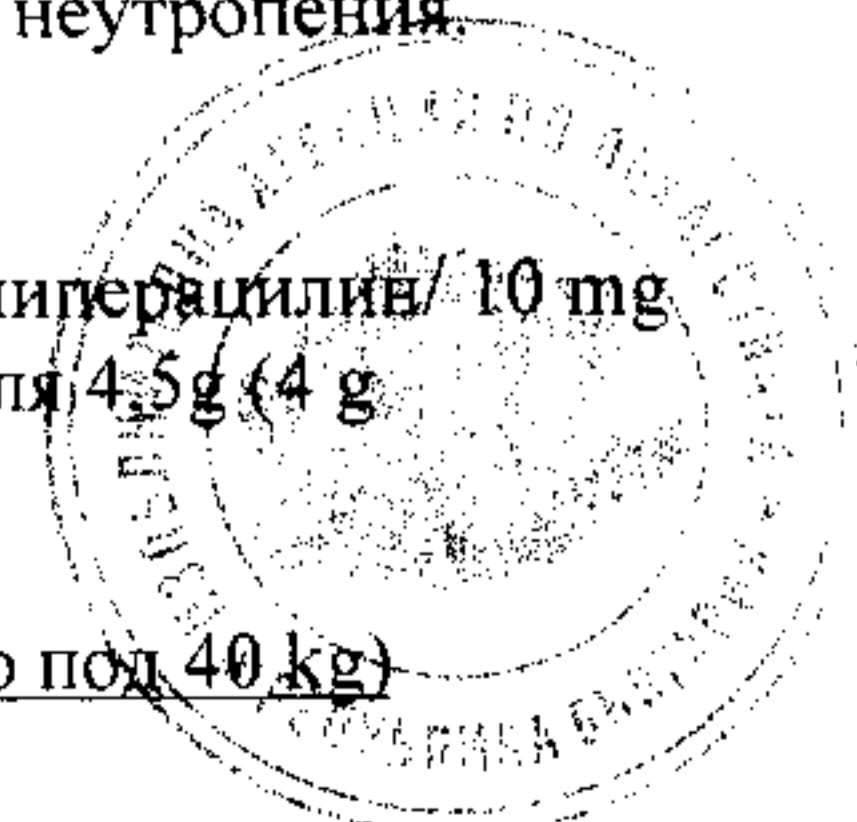
Деца между 2 и 12 години с нормална бъбречна функция

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

Неутропения

За деца с тегло под 40 kg, дозата трябва да се коригира до 90 mg/kg (80 mg пиперацилин/ 10 mg тазобактам) на всеки 6 часа, в комбинация с аминогликозид, без да надхвърля 4,5g (4 g пиперацилин / 500 mg тазобактам) на всеки 6 часа.

Бъбречна недостатъчност при деца между 2 и 12 години (или с телесно тегло под 40 kg)



При деца с бъбречна недостатъчност, интравенозната доза трябва да се коригира в съответствие със степента на бъбречното увреждане, както следва:

Креатининов клирънс (ml/min)	Препоръчителна доза пиперацилин/тазобактам	Честота	Максимална дневна доза
>40	Не е необходима корекция		
20-39	90 mg (пиперацилин/тазобактам 80/10 mg) /kg	q 8H	12/1,5 g /ден
< 20	90 mg (пиперацилин/тазобактам 80/10 mg) /kg	q 12H	8/1 g /ден

За деца, тежаци < 50 kg, на хемодиализа, препоръчителната доза е 45 mg (40 mg пиперацилин/5 mg тазобактам) /kg на всеки 8 часа.

Горепосочените дозови корекции са приблизителни. Всеки пациент трябва да бъде наблюдаван внимателно за признаци на лекарствена токсичност. Лекарствената доза и интервал трябва да бъдат съответно коригирани.

Деца под 2 години:

Пиперацилин/ Тазобактам Актавис не се препоръчва при деца под 2-годишна възраст, поради недостатъчни данни за безопасност.

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата.

Продължителност на лечението

Продължителността на лечението трябва да се ръководи от тежестта и клиничното развитие на инфекцията при пациента.

При остри инфекции, лечението с Пиперацилин/ Тазобактам Актавис трябва да продължи 48 часа след преминаването на клиничните симптоми или треската.

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

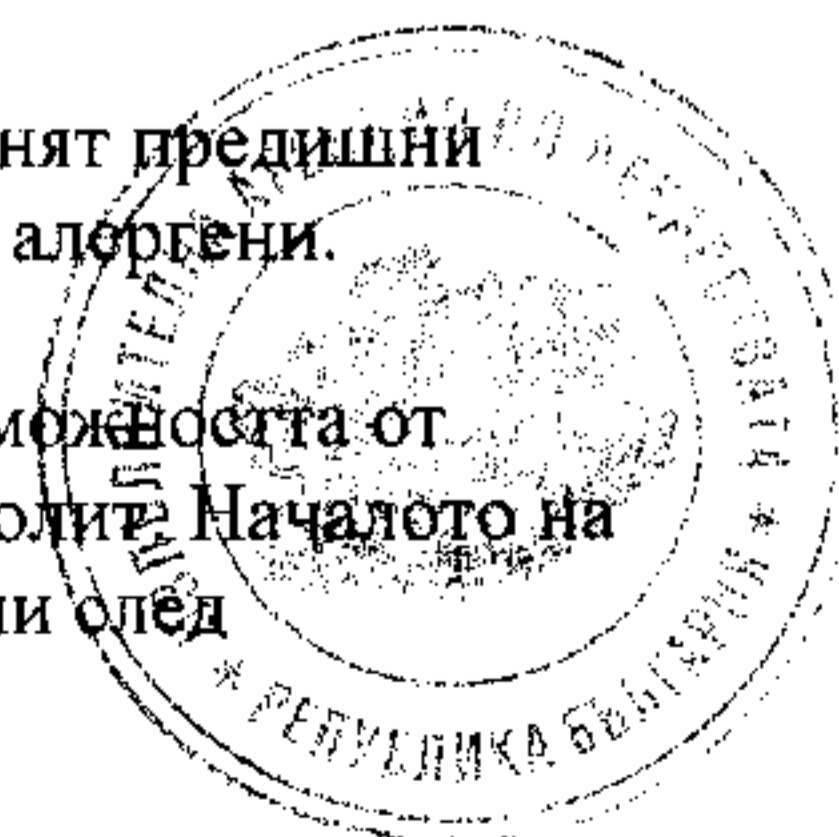
Предупреждения

Сериозни и понякога фатални реакции на свръхчувствителност (анафилактични/анафилактоидни [включително шок]) реакции са докладвани при пациенти на лечение с пеницилини, включително пиперацилин/тазобактам. Тези реакции са по-вероятни при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към множество алергени.

Има съобщения за пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към пеницилин, проявили тежки реакции по време на лечение с цефалоспорин. При поява на алергична реакция при лечение с пиперацилин/тазобактам, антибиотикът трябва да бъде спрял. Сериозни реакции на свръхчувствителност може да наложат употребата на адреналин и други спешни мерки.

Преди започването на терапията с пиперацилин/тазобактам, трябва се уточнят предишни реакции на свръхчувствителност към пеницилини, цефалоспорини и други алергени.

В случай на тежка, продължителна диария, трябва да се вземе предвид възможността от появата на антибиотик-свързан, животозастрашаващ псевдомембранозен колит. Началото на симптомите на псевдомембранозния колит може да настъпи по време на или след



антибактериалното лечение. Ето защо, при такива случаи пиперацилин/тазобактам трябва да се спре веднага и да се започне подходяща терапия.

Предпазни мерки

Могат да настъпят левкопения и неутропения, особено при продължителна терапия. Ето защо, трябва да се прави периодично определяне на хематологичните показатели..

Препоръчително е да се прави периодична оценка на функционирането на органите, включително бъбречната и чернодробната функция по време на продължителна терапия.

Случаи на кървене са описани при някои пациенти, приемащи бета-лактамни антибиотици. Тези реакции понякога са свързани с отклонения в коагулационните тестове като време на съсирване, агрегация на тромбоцитите и протромбиново време и са по-вероятни при пациенти с бъбречна недостатъчност. При поява на кървене, антибиотикът трябва да бъде спряен, като се продължи с подходящо лечение.

Трябва да се има предвид възможността от поява на резистентни микроорганизми, които могат да причинят суперинфекции, особено при продължително лечение. Може да се наложат допълнителни микробиологични изследвания за откриването на всяка важна суперинфекция. В такъв случай, трябва да бъдат взети необходимите мерки.

Пациентите могат да почувстват нервномускулна възбуда или конвулсии при венозно приложение на по-високи дози от препоръчаните.

Пиперацилин/ Тазобактам Актавис 2 g / 0,25 g съдържа 4,7 mmol (108 mg) натрий във флакон прах за инжекционен или инфузионен разтвор.

Пиперацилин/ Тазобактам Актавис 4 g / 0,5 g съдържа 9,4 mmol (216 mg) натрий във флакон прах за инжекционен или инфузионен разтвор.

Да се вземе под внимание при пациенти на нискосолева диета.

Хипокалиемия може да се наблюдава при пациенти с ниски калиеви резерви или такива със съпътстващо медикаментозно лечение, което може да понижи нивата на калий; при такива пациенти периодично трябва да се определят нивата на електролитите. Може да се наблюдава умерено повишение на показателите на чернодробната функция.

Лечението с пиперацилин е свързано с нарастваща честота на треска и обрив при пациенти с муковисцидоза (вижте също раздел 4.8).

До наличието на допълнителни данни, пиперацилин/тазобактам не трябва да се използва при деца, които нямат неутропения.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

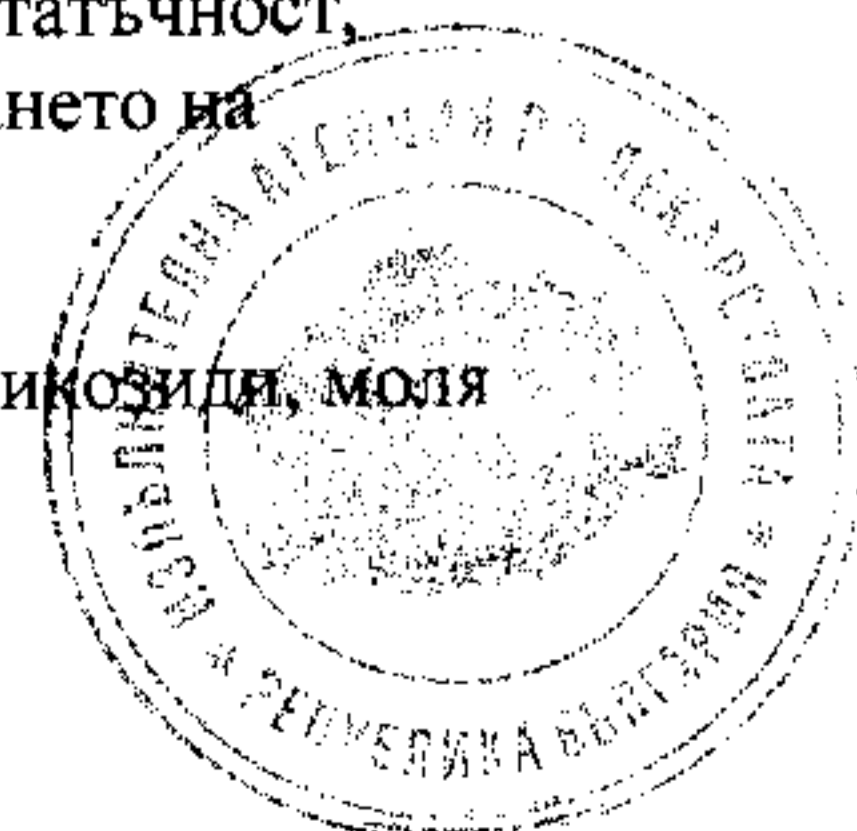
Взаимодействие с пробенецид

Едновременната употреба на пробенецид и пиперацилин/тазобактам води до удължено време на полуживот и по-нисък бъбречен клирънс за пиперацилин и тазобактам. Все пак, максималните плазмени концентрации и на двете лекарства остават непроменени.

Взаимодействие с антибиотици

Не са наблюдавани клинично значими нежелани фармакокинетични взаимодействия с тобрамицин или ванкомицин при здрави доброволци с нормална бъбречна функция. Клирънсът на тобрамицин и гентамицин е повишен при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, използващи пиперацилин/тазобактам. При тези пациенти не се допуска смесването на пиперацилин/тазобактам с тобрамицин и гентамицин.

За информация, свързана с прилагането на пиперацилин/тазобактам с аминогликозиди, моля вижте раздел 6.2.



Взаимодействие с антикоагуланти

При едновременно приложение на хепарин, орални антикоагуланти и други лекарства, които повлияват кръвосъсирването, включително тромбоцитната функция, трябва да се правят по-често подходящи коагулационни тестове.

Взаимодействие с векуроний

Предполага се, че пиперацилин, употребяван заедно с векуроний, играе роля в удължаване на невромускулната блокада на векуроний. Поради техния сходен механизъм на действие, се очаква, че невромускулната блокада от недеполяризиращи мускулни релаксанти може да се удължи в присъствието на пиперацилин. Това трябва да се вземе под внимание когато пиперацилин/тазобактам се използва периперативно.

Взаимодействие с метотрексат

Пиперацилин може да редуцира екскрецията на метотрексат. Серумните нива на метотрексат трябва да се мониторира при пациенти на терапия с метотрексат.

Влияние върху лабораторни резултати

Прилагането на пиперацилин/тазобактам може да доведе до фалшиво-положителна реакция за глюкоза в урината при използването на метода за редуция на мед. Препоръчва се изследването на глюкоза да се базира на ензимна реакция за окисление на глюкозата.

Има съобщения за положителни резултати при използването на Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA тест при пациенти на инжекционен пиперацилин/тазобактам, за които е установено, че нямат инфекция, причинена от *Aspergillus*. Докладвани са кръстосани реакции с не-*Aspergillus* полизахариди и полифуранози с Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA тест. Ето защо, положителните резултати при пациенти на пиперацилин/тазобактам трябва да се интерпретират внимателно и да бъдат потвърдени посредством други диагностични методи.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Няма адекватни или добре контролирани изпитвания с пиперацилин/тазобактам комбинация или с пиперацилин или тазобактам поотделно при бременни жени. Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вижте раздел 5.3). Пиперацилин и тазобактам преминават през плацентарната бариера. Пиперацилин/тазобактам трябва да се използва по време на бременност само при ясни показания за това.

Кърмене

Пиперацилин се екскретира в ниски концентрации в кърмата. Не са проучвани концентрациите на тазобактам в човешката кърма. Ефектът върху кърмачето не е известен. Кърмачките трябва да се лекуват с лекарствения продукт само ако има ясни показания за това. При кърмачето могат да се появят диария и гъбична инфекция на лигавиците, както и сенсibiliзиране.

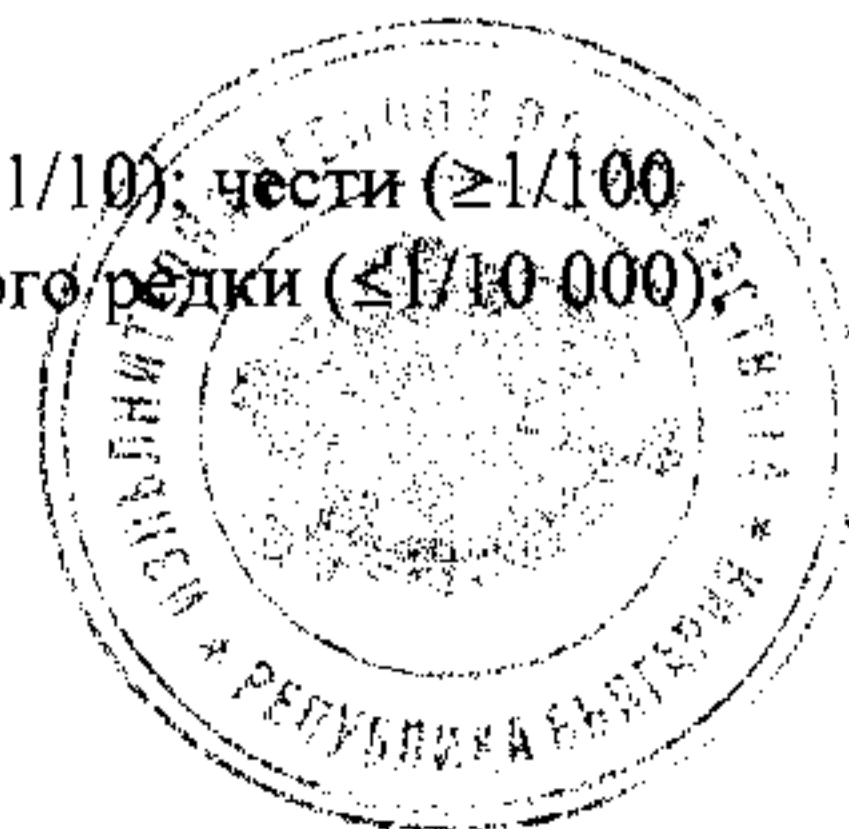
4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са правени проучвания относно ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

Все пак, могат да настъпят нежелани реакции (вижте също раздел 4.8), което може да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

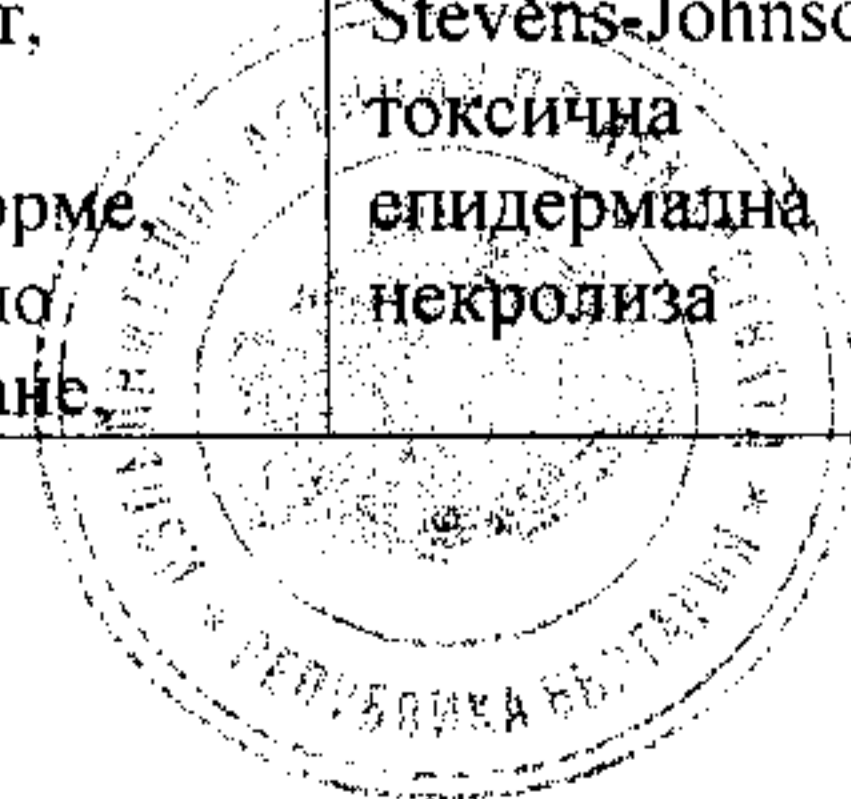
4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са изброени по честота, както следва: Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $\leq 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $\leq 1/1\ 000$); много редки ($\leq 1/10\ 000$); неизвестни (не могат да бъдат преценени от наличните данни).



Най-често докладваните нежелани реакции са диария, гадене, повръщане и обрив, всеки с честота $\geq 1\%$, но $\leq 10\%$.

Орган/Система	Чести (>1/100, <1/10)	Нечести (>1/1,000, <1/100)	Редки (>1/10,000, <1/1,000)	Много редки (<1/10,000), включително единични съобщения
Инфекции:		Кандидозна суперинфекция		
Заболявания на кръвта и лимфната система:		левкопения, неутропения, тромбоцитопения	анемия, кървене (включително пурпура, кръвотечение от носа, удължено време на кървене) еозинофилия, хемолитична анемия	агранулоцитоза, положителен директен тест на Coombs, панцитопения, удължено парциално тромбoplastиново време, удължено протромбиново време, тромбоцитоза
Заболявания на имунната система:		реакция на свръхчувствителност	анафилаксия/ анафилактоидна реакция (включително шок)	
Метаболитни и хранителни нарушения				хипоалбуминемия, хипогликемия, хипопротеинемия, хипокалиемия
Неврологични нарушения		Главоболие, безсъние	Мускулна слабост, халюцинации, гърчове	
Съдови нарушения		Понижено кръвно налягане, флебит, тромбофлебит	Зачервяване	
Стомашно-чревни смущения	Диария, гадене, повръщане	Запек, диспепсия, жълтеница, стоматит	Коремни болки, псевдомембрано зен колит, сухота в устата	
Чернодробно-жлъчни нарушения		Повишени стойности на аланинаминотрансфераза и аспартатаминотрансфераза	Повишение на билирубин, алкална фосфатаза, гамаглутамил транспептидаза, хепатит	
Заболявания на кожата и подкожната тъкан	Обрив, включително макулопапуло зен обрив	Пруритус, уртикария, еритем	Булозен дерматит, еритема мултиформе, повишено изпотяване	Синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза



			екзантем, екзема	
Нарушения в мускулната, съединителната тъкан и костите			Артралгия, миалгия	
Заболявания на бъбреците и пикочните пътища		Повишен креатинин	Интерстициален нефрит, бъбречна недостатъчност	Повишена урея
Промени в общото състояние и на мястото на приложение		Треска, реакция на инжекционното място	втрисане, умора, оток	

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

Лечението с пиперацилин може да бъде свързано с повишена честота на треска и обрив при пациенти с муковисцидоза.

4.9 Предозиране

Симптоми

Има постмаркетингови съобщения за предозиране с пиперацилин/тазобактам. По-голямата част от тези случаи включват гадене, повръщане и диария, докладвани и при обичайно препоръчаните дози. При пациентите могат да се наблюдават нервно-мускулна възбуда или гърчове при венозно приложение на дози, по-големи от препоръчаните (особено при бъбречна недостатъчност).

Лечение на интоксикация

В случай на предозиране, лечението с пиперацилин/тазобактам трябва да бъде спряно.

Не е известен специфичен антидот.

Лечението трябва да бъде поддържащо и симптоматично, в зависимост от клиничните симптоми на пациента. При спешен случай са показани всички необходими интензивни медицински грижи, както в случая с пиперацилин.

Повишените серумни концентрации на пиперацилин или тазобактам могат да се понижат посредством хемодиализа (за повече информация, вижте раздел 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Комбинации от пеницилини, включително инхибитори на бета-лактамаза.

АТС класификация: J01CR05

Механизъм на действие:

Пиперацилин, широкоспектърен, полусинтетичен пеницилин, активен срещу много грам-положителни и грам-отрицателни аеробни и анаеробни бактерии, има бактерицидно действие като инхибира изграждането на клетъчната стена. Тазобактам, сулфон на триазолдиметилпеницилановата киселина, е мощен инхибитор на много β -лактамази, в частност плазмид-



медираните ензими, които обуславят резистентността към пеницилини и цефалоспорини, включително към цефалоспорини от трета генерация. Наличието на тазобактам в пиперацилин/тазобактам повишава и разширява антибиотичния спектър на пиперацилин, като включва много β -лактамаза продуциращи бактерии, резистентни към него, и други β -лактамни антибиотици. По този начин, пиперацилин/тазобактам комбинира свойствата на широкоспектърен антибиотик и на β -лактамазен инхибитор.

Връзка между фармакокинетика и фармакодинамика:

Подобно на другите бета-лактамни антимикробни средства, времето, за което плазмената концентрация на пиперацилин надхвърля МПК ($\%T > \text{МПК}$) на причинителя на инфекция, корелира много добре с ефективността.

Механизъм на резистентност

Наличието на тазобактам разширява спектъра на действие на пиперацилин, като включва микроорганизми, които иначе биха били резистентни на пиперацилин и други бета-лактамни антибиотици, поради продукцията на бета-лактамаза.

Проучвания ин витро показаха, че индукцията на тип I бета-лактамаза от тазобактам е незначителна по отношение на Грам-отрицателните бактерии.

Ин витро проучвания демонстрират синергичен ефект на пиперацилин/тазобактам и аминогликозиди срещу *Pseudomonas aeruginosa* и други бактерии, включително щамове, продуциращи бета-лактамаза.

Стойности за определяне на чувствителността

Стойностите на минималната потискаща концентрация (МПК), разделящи чувствителните, интермедиерно резистентни и резистентни микроорганизми, са определени както следва:

EUCAST клинични стойности на МПК 2008 (версия 1.2):

С цел определяне на чувствителността, концентрацията на тазобактам е фиксирана на 4 mg/L

Патогенен микроорганизъм	Стойности за вида (S</R>)
Enterobacteriaceae	8/16
Pseudomonas	16/16
Грам-отрицателни и Грам-положителни анаероби	8/16
Стойности, извън тези за вида	4/16

Чувствителността при стрептококите се интерпретира от чувствителността към пеницилин.

Чувствителността при стафилококите се интерпретира от чувствителността към оксацилин.

Чувствителност

Честотата на придобитата резистентност може да варира по географски признак и по време за селектираните видове. Желателна е информация за локалната резистентност, особено когато се отнася за лечение на тежки инфекции. При необходимост трябва да се потърси съвет от специалист, когато местната честота на резистентност е такава, че ползата от употребата на лекарствения продукт е съмнителна при някои видове инфекции.

Обичайно чувствителни видове

Аеробни Грам-положителни микроорганизми

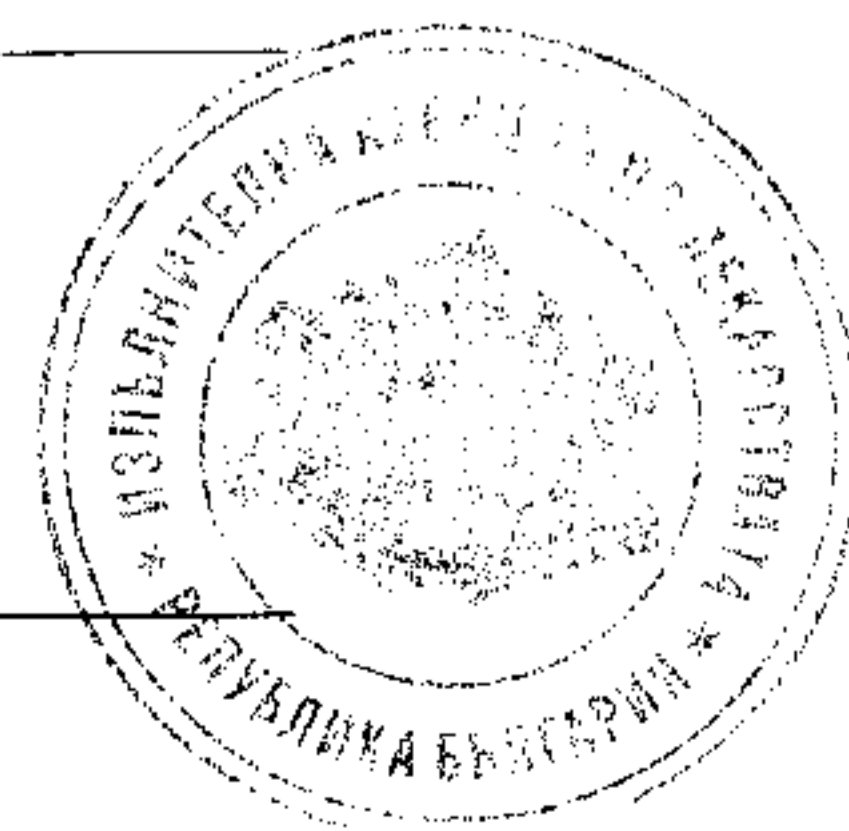
Enterococcus faecalis

Listeria monocytogenes

Staphylococcus aureus (метицилин-чувствителни)

Коагулаза-негативни стафилококи (метицилин-чувствителни)

Streptococcus agalctiae



*Streptococcus pneumoniae** (пеницилин-чувствителни)
*Streptococcus pyogenes** и други бета-хемолитични 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**
Bacteroides fragilis group
Fusobacterium spp.
Porphyromonas spp.
Prevotella spp.*

Видове, при които резистентността може да представлява проблем

Аеробни Грам-положителни микроорганизми

Enterococcus avium §
Enterococcus faecium + §
Propionibacterium acnes §
*Streptococcus pneumoniae** (интермедиерна резистентност към пеницилин)
Streptococcus reiridans

Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми

Acinetobacter spp. + §
Burkholderia cepacia
Citrobacter freundii
Enterobacter spp.
*Escherichia coli**
Klebsiella spp.
Proteus, indole positive
*Pseudomonas aeruginosa**
Pseudomonas spp.*
Pseudomonas stutzeri §
Serratia spp.

Анаеробни Грам-отрицателни микроорганизми

Bacteroides spp.*

Микроорганизми с присъща 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 този причинител е демонстрирана в регистрираните показания.
§ видове, проявяващи естествена интермедиерна резистентност



видове, при които се наблюдава висока честота на резистентност (повече от 50%) в една или повече области/страни/региони е ЕС

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

Максималните плазмени концентрации на пиперацилин и тазобактам се достигат веднага след края на венозната инжекция или вливане. Плазмените нива на пиперацилин, когато се прилага в комбинация с тазобактам, са подобни на тези при самостоятелното приложение на еквивалентни дози пиперацилин.

Има по-голямо пропорционално увеличение (приблизително 28%) в плазмените нива на пиперацилин и тазобактам при увеличаване на дозата над 250 mg тазобактам/ 2 g пиперацилин до 500 mg тазобактам/ 4 g пиперацилин.

И пиперацилин и тазобактам се свързват в 20 до 30% с плазмените протеини. Свързването с протеините на пиперацилин и тазобактам не се повлиява в присъствието на други вещества. Свързването на метаболита на тазобактам с протеините е незначително.

Пиперацилин и тазобактам се разпределят добре в тъканите и телесните течности, включително чревната лигавица, жлъчния мехур, белите дробове, жлъчката и костите.

Биотрансформация

Пиперацилин се метаболизира до слабо микробиологично активен дезетил метаболит. Тазобактам се метаболизира до единичен метаболит, за който е установено, че е микробиологично неактивен.

Елиминиране

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

Пиперацилин се екскретира бързо в урината като непроменено лекарство в 68% от приложената доза. Тазобактам и неговият метаболит се елиминират първично чрез бъбречна екскреция в 80% от приложената доза, в непроменена форма и като единствен метаболит. Пиперацилин, тазобактам и дезетил пиперацилин се екскретират и в жлъчката.

След еднократни или многократни дози пиперацилин/тазобактам при здрави доброволци, плазменият полуживот на пиперацилин и тазобактам варира от 0,7 до 1,2 часа и не се повлиява от дозата или продължителността на вливането. Времето на полуживот на пиперацилин и тазобактам се удължават с понижаване на бъбречния клирънс.

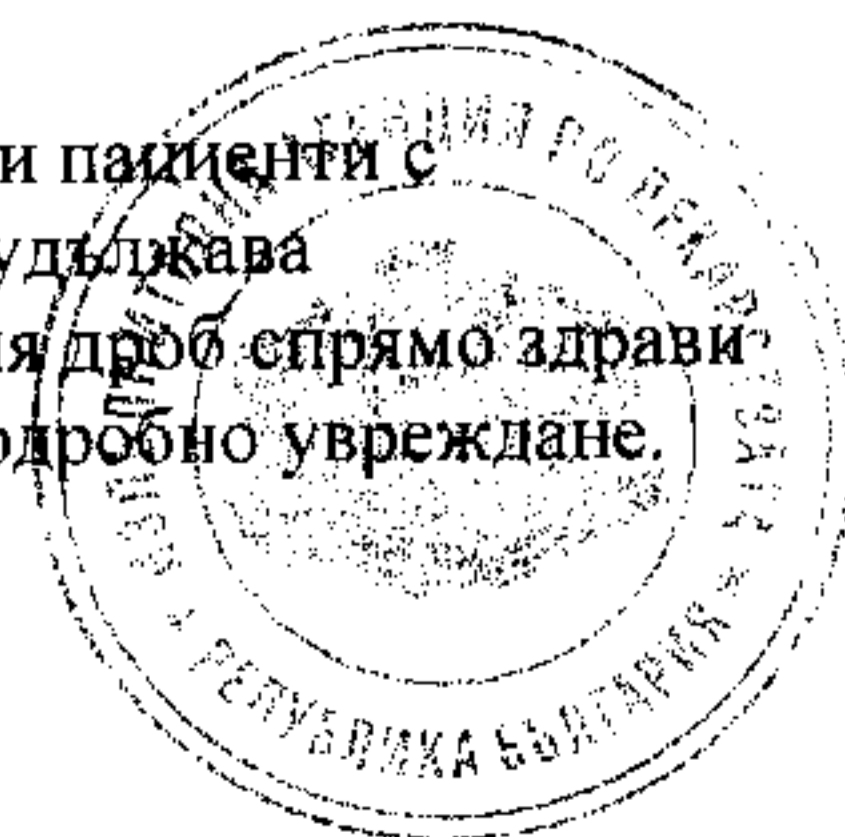
Няма значими промени във фармакокинетиката на пиперацилин, дължащи се на тазобактам. Пиперацилин намалява скоростта на елиминиране на тазобактам.

Нарушена бъбречна функция

Пиперацилин и тазобактам могат да се елиминират при хемодиализа: 31% (пиперацилин) и 39% (тазобактам) от приложените дози се филтрират. По време на перитонеална диализа, 5% от приложения пиперацилин и 12% от приложения тазобактам се откриват в диализната течност. Пациентите на хронична амбулаторна перитонеална диализа трябва да получават същата доза като недиализирани пациенти с тежка бъбречна недостатъчност.

Нарушена чернодробна функция

Плазмените концентрации на пиперацилин и тазобактам се увеличават при пациенти с чернодробни увреждания. Полуживотът на пиперацилин и тазобактам се удължава приблизително със съответно 25% и 18%, при пациенти с цироза на черния дроб спрямо здрави доброволци. Все пак, не се налагат дозови корекции при пациенти с чернодробно увреждане.



Деца

Фармакокинетиката на пиперацилин/тазобактам е проучена при деца с интраабдоминални и други инфекции. Във всяка възрастова група, бъбречната фракция на елиминиране на пиперацилин и тазобактам е приблизително 70% и 80%, както при възрастните.

Средни фармакокинетични параметри на пиперацилин/тазобактам за деца от различни възрастови групи.

Възрастова група	Пиперацилин		Тазобактам	
	Време на полуживот	Клирънс (ml/min/kg)	Време на 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

Предклиничните данни не показват опасност за хора, въз основа на конвенционалните проучвания върху хронична токсичност и генотоксичност. Не са провеждани проучвания на пиперацилин/тазобактам за карциногенност.

Проучване влиянието на пиперацилин/тазобактам върху репродуктивните функции показва намаляване размера на фетусите и увеличаване на броя им със забавяне в осификацията и вариации в ребрата след интраперитонеално приложение. Фертилитета на поколение F1 и ембрионалното развитие на поколение F2 не са увредени. Проучване за тератогенност при плъхове не показва тератогенни ефекти след венозно приложение. При плъхове, ефектите върху ембрионалното развитие са наблюдавани при токсични за майката дози. Пери/постнаталното развитие е нарушено (по-ниско фетално тегло, увеличаване смъртността при новородените, увеличаване броя на мъртвородените), едновременно с токсичност за майката след интраперитонеално приложение при плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Няма.

6.2 Физико-химични несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, освен онези, упоменати в раздел 6.6.

Когато Пиперацилин/ Тазобактам се използва едновременно с друг антибиотик (напр. аминогликозид), лекарствата трябва да се прилагат поотделно. Смесването на Пиперацилин/ Тазобактам с аминогликозид *in vitro* може да доведе до инактивиране на аминогликозида.

Пиперацилин/ Тазобактам не трябва да се смесва с други лекарства в една и съща спринцовка или флакон за вливане, тъй като не е установена съвместимост.

Пиперацилин/ Тазобактам Актавис трябва да се прилага посредством система за вливане отделно от други лекарства, освен ако не е доказана съвместимост.

Поради химична нестабилност, Пиперацилин/ Тазобактам не трябва да се използва с разтвори, които съдържат натриев бикарбонат.

Лактатният разтвор на Ringer (Hartmann) не е съвместим с пиперацилин/тазобактам.



Пиперацилин/ Тазобактам Актавис не трябва да се прибавя към кръвни продукти или албуминови хидролизати.

6.3 Срок на годност

Преди отваряне на флакона: 2 години

След първо отваряне/след разтваряне на флакона:

След разтваряне (и разреждане):

Разтворен и/или разреден, Пиперацилин/ Тазобактам Актавис трябва да се използва веднага.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага.

Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

6.4 Специални условия на съхранение

Неотворен: Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да предпазите продукта от директна светлина. Съхранявайте при температура под 25°C.

За условия на съхранение на разтворения лекарствен продукт, вижте раздел 6.3.

6.5 Данни за опаковката

Пиперацилин/ Тазобактам Актавис 2 g/0,25 g прах за инжекционен или инфузионен разтвор:
Прозрачни стъклени флакони от 30 ml, затворени със сива бромбутил гумена тапа и запечатани с виолетово PP/Al флип уплътнение.
Размери на опаковката: 1 и 12 флакона в кутия.

Пиперацилин/ Тазобактам Актавис 4 g/0,5 g прах за инжекционен или инфузионен разтвор:
Прозрачни стъклени флакони от 48 ml, затворени със сива бромбутил гумена тапа и запечатани с червено PP/Al флип уплътнение.
Размери на опаковката: 1 и 12 флакона в кутия.

Възможно е не всички видове опаковки да са разпространени в търговската мрежа.

6.6 Указания за употреба, работа и унищожаване

Указания за разтваряне

Интравенозна инжекция:

Всеки флакон Пиперацилин/ Тазобактам Актавис 2 g/0,25 g трябва да се разтвори с 10 ml от един от следните разтворители:

Всеки флакон Пиперацилин/ Тазобактам Актавис 4 g/0,5 g трябва да се разтвори с 20 ml от един от следните разтворители:

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

Разклатете до разтваряне. Интравенозната инжекция трябва да се направи в продължение на поне 3-5 минути.

Интравенозна инфузия:

Всеки флакон Пиперацилин/ Тазобактам Актавис 2 g/0,25 g трябва да се разтвори с 10 ml от един от горепосочените разтворители:

Всеки флакон Пиперацилин/ Тазобактам Актавис 4 g/0,5 g трябва да се разтвори с 20 ml от един от горепосочените разтворители.



Разтворът трябва да се разрези допълнително до общ обем от 50 ml до 100 ml с един от разтворителите, или с декстран 60 mg/ml (6%) в 9 mg/ml (0,9%) разтвор на натриев хлорид. Интравенозната инфузия трябва да се направи в продължение на 20-30 минути.

Само за еднократна употреба. Отстранете излишния разтвор.

Разтварянето/разреждането трябва да се извърши при асептични условия. Разтворът трябва да се провери визуално за частици и промяна в цвета преди приложение. Разтворът трябва да се използва само ако е бистър и без частици.

Всеки неизползван продукт или отпаден материал трябва да се отстрани в съответствие с местните изисквания.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШИТЕЛНОТО ЗА УПОТРЕБА

Actavis Group PTC ehf,
Reykjavikurvegi 76-78,
220 Hafnarfjordur
Исландия

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ОТ ЗЛАХМ (S)

**9. ДАТА НА ИЗДАВАНЕ НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА/
ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО**

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Октомври 2009 г.

