

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

ПИПЕРАЦИЛИН / ТАЗОБАКТАМ ЛЕК 2,25g прашок за раствор за инјектирање или инфузија.

ПИПЕРАЦИЛИН / ТАЗОБАКТАМ ЛЕК 4,5 g прашок за раствор за инјектирање или инфузија.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

ПИПЕРАЦИЛИН / ТАЗОБАКТАМ ЛЕК 2,25 g:

Една вијала содржи 2 g пиперацилин (во форма на натриумова сол) и 0,25 g тазобактам (во форма на натриумова сол).

Содржината на натриум во една вијала изнесува 4,72 mmol (еквивалентно на 109 mg натриум)

По растворањето со 10 ml растворувач растворот содржи 200 mg/ml пиперацилин и 25 mg/ml тазобактам

ПИПЕРАЦИЛИН / ТАЗОБАКТАМ ЛЕК 4,5 g:

Едно стаклено шишенце содржи 4 g пиперацилин (во форма на натриумова сол) и 0,5 g тазобактам (во форма на натриумова сол).

Содржината на натриум во едно шишенце изнесува 9,44 mmol (еквивалентно на 217 mg натриум)

По растворањето со 20 ml растворувач растворот содржи 200 mg/ml пиперацилин и 25 mg/ml тазобактам

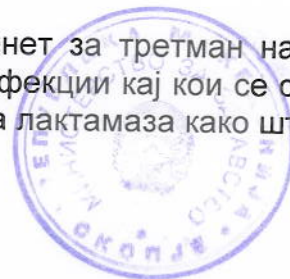
3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Прашок за раствор за инјектирање или инфузија.
Бел или беличаст прашок.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНСОТИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

ПИПЕРАЦИЛИН / ТАЗОБАКТАМ ЛЕК е наменет за третман на умерени до тешки системски и/или локални бактериски инфекции кај кои се суспектни или се детектирани бактерии кои продуцираат бета лактамаза како што се:



Возрасни / адолесценти и постари пациенти

- Нозокомијална пневмонија;
- Комплицирани инфекции на уринарен тракт (вклучувајќи пиелонефритис);
- Интраабдоминални инфекции;
- Инфекции на кожата и меките ткива;
- Бактериски инфекции кај неутропенични пациенти;

Деца (2 до 12 години)

Бактериски инфекции кај неутропенични деца.

Треба да се почитуваат официјалните водичи за адекватна употреба на антибактериски лекови.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

ПИПЕРАЦИЛИН / ТАЗОБАКТМ ЛЕК може да се дава со спора интравенска инјекција (во тек на најмалку 3-5 минути) или со спора интравенска инфузија (во тек на 20-30 минути).

За инструкциите за реконституција видете дел 6.2 и 6.6.

Генерално, третманот на мешани инфекции предизвикани од осетливи организми на пиперацилин и организми кои продуцираат бета лактамаза осетливи на пиперацилин/тазобактам, не налага додатна употреба на друг антибиотик.

Кај пациенти со нозокомијална пневмонија и инфекции кај неутропенични пациенти, пиперацилин/тазобактам може да се употребува со аминогликозиди. Доколку е потребна употреба на аминогликозиди со пиперацилин/тазобактам, тогаш и пиперацилин/тазобактам и аминогликозидот мора да се употребат во комплетни терапевски дози.

Неутропеничните пациенти со знаци на инфекција (на пр. треска) треба веднаш да примаат емпирииска антибиотска терапија пред да бидат достапни лабораториските резултати.

Возрасни и деца над 12 години, со нормална бубрежна функција

Вообичаената доза за возрасни и деца над 12 години изнесува 4.5 g пиперацилин/тазобактам (4 g пиперацилин / 500 mg тазобактам) администрирани на секои 8 часа.

Вкупната дневна доза на пиперацилин/тазобактам зависи од тежината и локализацијата на инфекцијата и може да варира од 2,25 g (2 g пиперацилин / 250 mg тазобактам) до 4,5 g (4 g пиперацилин / 500 mg тазобактам) администрирани на секои 6 до 8 часа.

Кај неутропенија препорачаната доза е 4,5 g ПИПЕРАЦИЛИН / ТАЗОБАКТМ ЛЕК (4 g пиперацилин / 500 mg тазобактам) администрирани на секои 6 часа во комбинација со аминогликозид.

Постари пациенти со нормална бубрежна функција



ПИПЕРАЦИЛИН / ТАЗОБАКТМ ЛЕК може да се користи во истите дози како и кај возрасни, со исклучок на случаи со бубрежни оштетувања (види подолу):

Бубрежна инсуфициенција кај возрасни, постари лица и деца (над 40 kg)

Кај пациенти со бубрежна инсуфициенција, интравенската доза треба да се прилагоди на степенот на актуелното бубрежно оштетување. Препорачаните дневни дози изнесуваат:

Клиренс на креатинин (ml/min)	Препорачани дози на пиперацилин/тазобактам	
	Вкупна доза	Поделени дози
20 – 80	12/1,5 g/ден	4000/500 mg q 8 h
< 20	8/1 g/ден	4000/500 mg q 12 h

За пациентите на хемодијализа, максималната дневна доза изнесува 8 g / 1 g пиперацилин/тазобактам. Поради тоа што со хемодијализата се отстрануваат 30-50% од пиперацилин во тек на 4 часа, после секоја дијализна сесија потребно е да се администрира уште една додатна доза од 2 g/250 mg на пиперацилин/тазобактам.

Кај пациентите со бубрежни оштетувања и хепатална инсуфициенција, за прилагодување на дозата може да биде адекватно одредувањето на серумските концентрации на пиперацилин/тазобактам.

Деца на возраст од 2 до 12 години со нормална бубрежна функција

ПИПЕРАЦИЛИН / ТАЗОБАКТМ ЛЕК единствено се препорачува за третман на деца со неутропенија.

Неутропенија

За деца со телесна тежина помала од 40 kg дозата треба да се прилагоди до 90 mg/kg (80 mg пиперацилин / 10 mg тазобактам) администрирани на секои 6 часа, во комбинација со аминогликозид, но не повеќе од 4,5 g (4 g пиперацилин / 500 mg тазобактам) на секои 6 часа.

Бубрежна инсуфициенција кај деца на возраст од 2-12 години (или телесна тежина помала од 40 kg)

Кај деца со бубрежна инсуфициенција интравенската доза треба да се прилагоди на степенот на актуелното бубрежно оштетување како што е подолу прикажано:

Клиренс на креатинин (ml/min)	Препорачана доза на пиперацилин/тазобактам	Фреквенција	Максимална дневна доза
> 40	Не е потребно прилагодување на дозата		
20 – 39	90 mg(пиперацилин/тазобактам 80/10 mg)/kg	Q 8 h	12/1,5 g/ден
< 20	90 mg(пиперацилин/тазобактам 80/10 mg)/kg	Q 12 h	8/1g/ден

За деца со телесна тежина < 50 kg или на хемодијализа, препорачаната доза изнесува 45 mg (40 mg пиперацилин/5 mg тазобактам)/kg на секои 8 часа.

Горенаведените дожажни модификации се само апроксимативни. Секој пациент треба внимателно да се мониторира за знаци на токсичност на лекот. Дозата на лекот и интервалите на дозирање треба соодветно да се прилагодат.



Деца под 2 години:

Пиперацилин/тазобактам не се препорачува за употреба кај деца под 2 годишна возраст, поради тоа што недостасуваат податоци во однос на безбедноста.

Хепатални оштетувања

Не е потребно прилагодување на дозата.

Времетраење на терапијата

Времетраењето на терапијата зависи од тежината на инфекцијата и клиничката состојба, како и од бактериолошката прогресија кај пациентот.

Кај акутни инфекции, третманот со пиперацилин/тазобактам треба да продолжи уште 48 часа по повлекувањето на клиничките симптоми или на треската.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Пациенти со историја на хиперсензитивност кон активните супстанции или било кои други бета-лактами (пр. пеницилини и цефалоспорини) или кон било кој друг инхибитор на бета –лактамаза.

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА

Предупредувања

Сериозни и понекогаш фатални хиперсензитивни (анафилактички/анафилактоидни) реакции (вклучувајќи и шок), се регистрирани кај пациенти кои биле на терапија со пеницилини, вклучувајќи го пиперацилин/тазобактам. Овие реакции се повеќе веројатни кај лица со историја на сензитивност кон мултипли алергени.

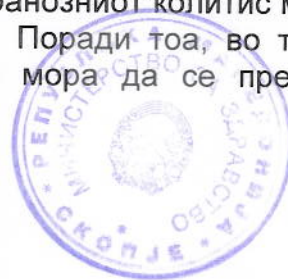
Регистрирани се случаи на пациенти со историја на хиперсензитивност кон пеницилин кај кои се регистрирани тешки реакции при третман со цефалоспорини.

Во колку се јави алергиска реакција во текот на терапијата со пиперацилин/тазобактам, антибиотикот треба да се прекине. Сериозните хиперсензитивни реакции може да налагаат примена на адреналин и други ургентни мерки.

Пред започнувањето на терапијата со пиперацилин/тазобактам, треба внимателно да се земе анамнеза во однос на претходни хиперсензитивни реакции кон пеницилини, цефалоспорини и други алергени.

Во случај на тешка, перзистентна дијареа, треба да се смета на можноста од појава на по живот опасен псеудомембранозен колитис индуциран од антибиотици. Почетокот на симптомите на псеудомембранозниот колитис може да биде во текот или по антибактерискиот третман. Поради тоа, во такви случаи со употребата на пиперацилин/тазобактам мора да се прекине веднаш.

Претпазливост



Може да се јават леукопенија и неутропенија, посебно при продолжена употреба. Поради тоа, треба да се спроведуваат периодични прегледи на крвната слика.

Препорачливи се периодичните прегледи на функциите на органските системи, вклучувајќи ја бубрежната и хепаталната функција при продолжена употреба.

Регистрирани се случаи на крварења кај некои пациенти кои биле на терапија со бета-лактамски антибиотици. Овие реакции понекогаш биле пропратени со абнормалности во коагулационите тестови како што се времето на крварење, тромбоцитната агрегација и протомбинското време и веројатно е да се јават кај пациенти со бубрежни оштетувања. Доколку се јават епизоди на крварења, антибиотикот треба да се прекине и да се воведат адекватна терапија.

Треба да се има во предвид можноста од појава на резистентни организми, кои може да предизвикаат суперинфекции, посебно при продолжен третман. Може да биде потребно микробиолошко следење за детекција на значајни суперинфекции. Во колку се јават истите, треба да се спроведат соодветни мерки.

Кај пациентите може да се јават невромускуларна ексцитабилност или конвулзии доколку се даваат повисоки дози од препорачаните интравенски.

Пиперацилин/тазобактам Лек 2,25 g содржи 4,72 mmol (109 mg) натриум во една вијала со прашок за раствор за инјектирање или инфузија.

Пиперацилин/тазобактам Лек 4,5 g содржи 9.44 mmol (217 mg) натриум во една вијала со прашок за раствор за инјектирање или инфузија. Ова треба да се има во предвид кај пациентите кои се на диета со контролиран внес на натриум.

Кај пациенти со мали резерви на калиум или оние кои примаат истовремено други лекови кои може да го намалат нивото на калиум, може да дојде до појава на хипокалиемија; кај овие пациенти потребни се периодични контроли на електролитниот статус. Може да се јави и умерено зголемување на параметрите за процена на хепаталната функција.

Употребата на пиперацилин/тазобактам била пропратена со зголемена инциденца на треска и раш кај пациенти со цистична фиброза (види дел 4.8).

До стекнувањето на повеќе информации, пиперацилин/тазобактам не треба да се користи кај деца кои немаат неутропенија.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Интеракции со пробенецид

Истовремената администрација со пробенецид и пиперацилин/тазобактам го продолжува полуживотот на елиминација и на пиперацилин и на тазобактам. Меѓутоа, не е регистрирано зголемување на максималните плазматски концентрации.

Интеракции со антибиотици

Не се регистрирани клинички значајни несакани фармакокинетски интеракции со тобрамицин или ванкомицин кај здрави возрасни лица со нормална



бубрежна функција. Клиренсот на тобрамицин и гентамицин се зголемува кај пациенти со тешка бубрежна дисфункција, а кои користат пиперацилин/тазобактам. Кај овие пациенти не смее да се мешаат формулациите на пиперацилин/тазобактам со тобрамицин и гентамицин.

За интеракции поврзани со администрацијата на пиперацилин/тазобактам со аминокликозиди погледнете во делот 6.2.

Интеракции со антикоагуланси

Во текот на истовремената администрација на хепарин, перорални антикоагуланси и други лекови кои можат да влијаат на крвниот коагулационен систем вклучувајќи ја тромбоцитната функција, треба почесто да се спроведуваат коагулационите тестови и пациентот редовно да се мониторира.

Интеракции со векурониум

При истовремена употреба на пиперацилин со векурониум регистрирано е продолжување на невромускуларната блокада на векурониум. Поради нивниот сличен механизам на дејство, се очекува невромускуларната блокада индуцирана со било кој недеполаризирачки миорелаксанс да биде продолжена во присуство на пиперацилин. На ова треба да се смета кога пиперацилин/тазобактам се користи пери-оперативно.

Интеракции со метотрексат

Пиперацилин може да ја намали екскрецијата на метотрексат. Серумското ниво на метотрексат треба да се мониторира кај пациентите кои се на терапија со метотрексат.

Интеракции со резултатите од лабораториските тестови

Администрацијата на пиперацилин/тазобактам може да резултира со лажно-позитивна реакција за глукоза во урина при употреба на бакар-редукциона метода. Препорачливо е да се користат тестови за глукоза кои се базираат на ензимско глукозно оксидазна реакција.

Опишани се случаи на позитивни тест резултати при употреба на Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA test кај пациенти кои примале пиперацилин/тазобактам инјекции, а после тоа е најдено дека немаат инфекција со *Aspergillus*. Опишани се вкрстени реакции со non-*Aspergillus* полисахариди и полифуранози со Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA test. Поради тоа, позитивните тест-резултати кај пациентите кои примаат пиперацилин/тазобактам треба внимателно да се интерпретираат и да се потврдат со други дијагностички методи.

4.6 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

Нема адекватни и добро контролирани студии со пиперацилин/тазобактам комбинацијата или монотерапија со пиперацилин или тазобактам кај бремен жени. Анималните студии покажуваат репродуктивна токсичност (види дел 5.3). Пиперацилин и тазобактам ја поминуваат плацентата. Пиперацилин/тазобактам треба да се користи во текот на бременоста само ако е јасно индицирано.

Доење

Пиперацилин во мали концентрации се екскретира во мајчиното млеко. Концентрациите на тазобактам во хуманото млеко не се испитувани. Ефектот врз децата кои се дојат не е познат. Жените кои дојат може да примаат пиперацилин/тазобактам само ако е јасно индициран. Дијареа и фунгални



инфекции на мукозните мембрани, како и сензитизација може да се јават кај доенчето.

4.7 ЕФЕКТИ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Не е се спроведени студии за ефектот врз способноста за возење и ракување со машини.

Меѓутоа, може да се јават несакани дејства (видете дел 4.8), кои може да влијаат врз способноста за возење и ракување со машини.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Несаканите дејства се прикажани и класифицирани според следната фреквенција: многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); повремени ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); многу ретки ($\leq 1/10000$); непознато (не може да се утврди од расположивите податоци).

Најчесто пријавени несакани дејства биле дијареа, наузеа, повраќање и раш, кои се регистрирани со фреквенција $\geq 1\%$ но $\leq 10\%$.

Органски Систем	Чести ($> 1/100$, $< 1/10$)	Повремени ($> 1/1000$, $1/100$)	Ретки ($> 1/10000$, $< 1/1000$)	Многу ретки ($< 1/10000$), вклучително изолирани случаи
Инфекции и Инфекции		Кандидијална суперинфекција		
Пореметувања во крвта и лимфниот систем		Леукопенија, неутропенија, тромбоцитопенија	Анемија, манифестации на крварење (вклучувајќи пурпура, епистакса, продолжено време на крварење), еозинофилија, хемолитичка анемија	Агранулоцитоза, позитивен Combs-ов директен тест, панцитопенија, продолжено парцијално тромбoplastинско време, продолжено протромбинско време, тромбоцитоза
Пореметувања во имунолошкиот систем		Хиперсензитивни реакции	Анафилакса/анафилактоидни реакции (вклучувајќи шок)	
Метаболни и нутритивни пореметувања				Хипоалбуминемија, хипогликемија, хипопротеинемија, хипокалемија
Пореметувања на нервниот систем		Главоболка, инсомнија	Мускулна слабост, халуцинации, конвулзии	
Васкуларни пореметувања		Хипотензија, флебитис, тромбоза	Црвенило на лице	
Гастро-интестинални пореметувања	Дијареа, наузеа, повраќање	Опстипација, диспепсија, жолтица, стоматитис	Стомачна болка, псеудомембранозен колитис, сува уста	
Хепатобилијарни пореметувања		Зголемена аланин аминокиселина-трансфераза, зголемена аспартат аминокиселина-трансфераза	Зголемен билирубин, зголемена алкална фосфатаза во крвта, зголемена гама глутамил-трансфераза, хепатитис	



Кожни и поткожно ткивни пореметувања	Раш вклучувајќи макуло-папуларен раш	Пруритус, уртикарија, еритем	Булозен дерматитис, мултиформен еритем, зголемено потење, егзантем, екцем	Stevens-Johnson синдром, токсична епидермална некролиза
Мускулоскелетни, сврзно ткивни и коскени пореметувања			Артралгија, миалгија	
Ренални и уринарни пореметувања		Зголемени вредности на креатинин во крвта	Интерстицијален нефритис, ренални оштетувања	Зголемени вредности на уреа во крвта
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација		Треска, реакции на местото на инјектирање	Ригори, слабост, едем	

Администрацијата на високи дози на бета лактамази, посебно кај пациенти со бубрежна инсуфициенција, може да предизвика енцефалопатии (флукуации во степенот на свесност, миоклонус и конвулзии).

Терапијата со пиперацилин била асоцирана со зголемена инциденца на треска и раш кај пациенти со цистична фиброза.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Симптоми

Пријавени се пост-маркетиншки случаи на предозирање со пиперацилин/тазобактам. Кај најголемиот дел од овие случаи биле присутни наузеа, повраќање и дијареа, кои и најчесто се среќаваат при употреба во препорачаните дози. Пациентите може да имаат невромускулна ексцитабилност или конвулзии доколку се даваат повисоки интравенски дози од препорачаните (посебно кај пациенти со бубрежни оштетувања).

Третман на интоксикации

Во случај на предозирање, третманот со пиперацилин/тазобактам треба да се прекине.

Не постои специфичен антидот.

Третманот е супортивен и симптоматски согласно клиничката состојба на пациентот. Во случај на ургентност, индицирани се сите неопходни интензивни медицински мерки како и за случаите со пиперацилин.

Прекумерните серумски концентрации на пиперацилин или тазобактам може да се намалат со хемодијализа (за повеќе детали видете дел 5.2).

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: Комбинација на пеницилини, вклучувајќи бета-лактамаза инхибитори

АТС код: J01CR05

Механизам на дејство



Пиперацилин, широко спектрален полусинтетски пеницилин, е активен во однос на голем број Грам-позитивни и Грам-негативни аеробни и анаеробни бактерии, манифестирајќи бактерицидна активност преку инхибиција на синтезата и на септумот и клеточниот зид. Тазобактам, тиазолилметил пеницилинско ациден сулфон, е потентен инхибитор на голем број бета-лактамази, а посебно на плазмид посредуваните ензими кои најчесто предизвикуваат резистентност кон пеницилините и цефалоспорините, вклучувајќи ја и третата генерација на цефалоспорини. Присуството на тазобактам во пиперацилин/тазобактам формулацијата го зголемува опсегот на антибактерискиот спектар на пиперацилин, вклучувајќи и голем број на бактерии кои продуцираат бета-лактамаза, а се нормално резистентни на други бета-лактамски антибиотици. Поради тоа, комбинацијата пиперацилин/тазобактам поседува карактеристики на широко спектрален антибиотик и бета-лактамаза инхибитор.

Механизам на резистенција

Присуството на тазобактам го проширува спектарот на активноста на пиперацилин, вклучувајќи и микроорганизми кои обично поради продуцирањето на бета лактамаза се резистентни на пиперацилин и други бета-лактамски антибиотици.

In vitro испитувањата покажуваат дека тип I бета-лактамаза индукционата способност на тазобактам е неситицифкантна во однос на Грам-негативните бактерии.

In vitro студиите укажуваат на синергистички ефект на piperacillin/tazobactam и аминогликозидите во однос на *Pseudomonas aeruginosa* и други бактерии, вклучувајќи и соеви кои продуцираат бета лактамаза.

Пресечни точки

Пресечните точки на Минималните инхибиторни концентрации (MIC) во однос на поделбата на микроорганизмите на осетливи, умерено осетливи и резистентни е дефинирана на следниов начин:

EUCAST clinical MIC breakpoints 2008 (верзија 1.2):

Со цел тестирање на осетливоста, концентрациите на тазобактам се фиксирани на 4 mg/L

Патоген	Специесно-поврзани пресечни точки (S<R>)
<i>Enterobacteriaceae</i>	8/16
<i>Pseudomonas</i>	8/16
Грам-негативни и Грам-позитивни анаероби	8/16
Не-специфично поврзани пресечни точки	4/16

Осетливост

Преваленцата на стекната резистентност може да варира географски и временски за селектирани специеси, поради што се пожелни локални информации за резистентноста, посебно при третман на потешки инфекции. Во зависност од потребата, треба да се побара совет од експерт, кога локалната фреквенција на резистентност е таква, па користа од лекот е сомнителна при некои видови на инфекции.



Обично осетливи специеси

Аеробни Грам-позитивни микроорганизми

Brevibacterium spp.

Enterococcus faecalis

Listeria monocytogenes

Staphylococcus aureus (метицилин-осетливи)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Група *B streptococci*

Streptococcus spp.*

Аеробни Грам-негативни микроорганизми

Citrobacter koseri

*Haemophilus influenzae**

Haemophilus spp.

Moraxella catarrhalis

Proteus mirabilis

Salmonella spp.

Shigella spp.

Анаеробни Грам-позитивни микроорганизми

Clostridium spp.

Eubacterium spp.

Peptococcus spp.

Peptostreptococcus spp.

Анаеробни Грам-негативни микроорганизми

*Bacteroides fragilis**

Bacteroides fragilis group

Fusobacterium spp.

Porphyromonas spp.

Prevotella spp.*

Специеси чија што резистентност може да биде проблем

Аеробни Грам-позитивни микроорганизми

Staphylococcus aureus, метицилин-сензитивен

Staphylococcus epidermidis, метицилин-сензитивен

Enterococcus avium \$

Enterococcus faecium +\$

Propionibacterium \$

Viridans streptococci

Аеробни Грам-негативни микроорганизми

Acinetobacter spp. +\$

Burkholderia cepacia

Citrobacter freundii

Enterobacter spp.

*Escherichia coli**

Klebsiella spp.

Proteus, индол позитивен

*Pseudomonas aeruginosa**

Pseudomonas spp.*

Pseudomonas stutzeri \$

Serratia spp.



Анаеробни Грам-негативни микроорганизми
Bacteroides spp.*

Инхерентно резистентни микроорганизми

Аеробни Грам-позитивни микроорганизми

Corynebacterium jeikeium

Staphylococcus spp. (метицилин-резистентни)

Аеробни Грам-негативни микроорганизми

Legionella spp.

Stenotrophomonas maltophilia +\$

\$ Специес кој покажува природна умерена осетливост

+ Специес со висок процент на резистентност (повеќе од 50%) која е регистрирана во едно или повеќе подрачја/земји/региони во рамките на ЕУ.

* Клиничката ефикасност е покажана во регистрираните индикации.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Дистрибуција

Максималните плазматски концентрации на пиперацилин и тазобактам се постигнуваат непосредно по завршувањето на интравенската инфузија или инјектирањето. Плазматските нивоа на пиперацилин кога се дава заедно со тазобактам се слични на оние кога се администрираат еквивалентни дози само на пиперацилин.

Има поголемо пропорционално (приближно 28%) зголемување на плазматските нивоа на пиперацилин и тазобактам со зголемување на дозата над дозажниот ранг од 250 mg тазобактам/2 g пиперацилин до 500 mg тазобактам/4 g пиперацилин.

Пиперацилин и тазобактам во 20 до 30% се врзуваат за плазматските протеини. На врзувањето за плазматските протеини на пиперацилин или тазобактам не влијае присуството на други компоненти. Протеинското врзување на метаболитот на тазобактам е незначително.

Пиперацилин и тазобактам широко се дистрибуираат во ткивата и телесните течности, вклучувајќи ја интестиналната мукоза, жолчната кеса и коските.

Биотрасформација

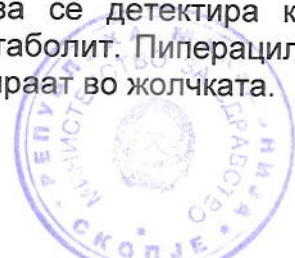
Пиперацилин се метаболизира до минорно микробиолошки активен десетил метаболит.

Тазобактам се метаболизира до еден метаболит, за кој е најдено дека е микробиолошки неактивен.

Елиминација

Пиперацилин и тазобактам се елиминираат преку бубрезите главно со гломеруларна филтрација и тубуларна секреција.

Пиперацилин се екскретира брзо во форма на непроменет лек, при што приближно 68% од администрираната доза се детектира во урината. Тазобактам и неговиот метаболит се елиминираат главно со ренална екскреција, при што 80% од администрираната доза се детектира како непроменет лек, а преостанатиот дел во форма на метаболит. Пиперацилин, тазобактам и десетил пиперацилин исто така се секретираат во жолчката.



По еднократна или повеќекратни дози на пиперацилин/тазобактам кај здрави доброволци, плазматскиот полуживот на пиперацилин и тазобактам се движи во ранг од 0,7 до 1,2 часа и на него не влијае дозата или времетраењето на инфузијата. Полуживотот на елиминација на пиперацилин и тазобактам се зголемува со намалување на бубрежниот клиренс.

Нема сигнификантни промени во фармакокинетиката на пиперацилин поради присуството на тазобактам.

Оштетена бубрежна функција

Пиперацилин и тазобактам се хемодијализибилни: 31% (пиперацилин) и 39% (тазобактам) од администрираната доза се филтрираат. Во тек на перитонеална дијализа, 5% од администрираната доза на пиперацилин и 12% од администрираната доза на тазобактам се наоѓаат во дијализната течност. Пациентите кои се подложени на хронична амбулантна перитонеална дијализа треба да ја примаат истата доза како и пациентите кои не се на дијализа со тешка бубрежна инсуфициенција.

Оштетена хепатална функција

Плазматските концентрации на пиперацилин и тазобактам се продолжени кај пациенти со хепатални оштетувања. Полуживотот на елиминација на пиперацилин и тазобактам се зголемува за приближно 25%, односно 18% кај пациентите со хепатална цироза, во споредба со здравите лица. Меѓутоа, не е потребно прилагодување на дозата кај пациентите со хепатални оштетувања.

Педијатриски пациенти

Фармакокинетиката на piperacillin/tazobactam е испитувана кај педијатриски пациенти со интра-абдоминални инфекции и други типови на инфекции. Кај секоја возрасна група, бубрежната фракција на елиминација на пиперацилин и тазобактам изнесувала приближно 70%, односно 80%, во однос на возрасните лица.

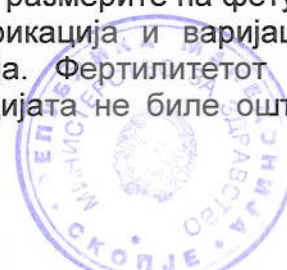
Просечни фармакокинетски параметри на пиперацилин/тазобактам кај педијатриски пациенти од различни возрасни групи

	Piperacillin		Tazobactam	
Возрасна група	Полуживот	Клиренс (ml/min/kg)	Полуживот	Клиренс (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 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА БЕЗБЕДНОСТА НА ЛЕКОТ

Претклиничките податоци не укажуваат на специјална опасност на луѓето врз основа на конвенционалните студии на токсичност по повеќекратна администрација и генотоксичност. Канцерогени испитувања со пиперацилин/тазобактам не се изведени.

Студиите за утврдување на влијанието врз фертилитетот на пиперацилин/тазобактам покажуваат намалување на размерите на фетусите и зголемување на нивниот број со одложена осификација и варијации во ребрата после интраперитонеална администрација. Фертилитетот на F1 генерацијата и ембрионскиот развој на F2 генерацијата не биле оштетени.



Тератогените студии кај стаорци не покажале тератогени ефекти по интравенска администрација. Кај стаорци, ефект врз ембрионскиот развој бил регистриран при употреба на дози кои се токсични за мајката. Пери/постнаталниот развој бил оштетен (намалена фетална тежина, зголемен морталитет кај новородените, зголемен број на мртвородени) при истовремена токсичност на мајката по интраперитонеална администрација кај стаорци.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Нема помошни состојки.

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Лекот не смее да се меша со други медицински производи со исклучок на оние наведени во дел 6.6.

Секогаш кога пиперацилин/тазобактам се користи истовремено со друг антибиотик (пр. аминогликозиди), лекот мора да се администрира посебно. Мешањето на пиперацилин/тазобактам со аминогликозиди *In vitro* може да резултира со последователна инактивација на аминогликозидот.

Пиперацилин/тазобактам не треба да се меша со други лекови во шприц или инфузионо шише бидејќи компатибилноста не е утврдена.

Пиперацилин/тазобактам треба да се администрира преку инфузионен сет посебно од другите лекови освен ако не е докажана компатибилноста.

Поради хемиската нестабилност, пиперацилин/тазобактам не треба да се користи со раствори кои содржат натриум бикарбонат.

Лактатен Рингеров (Хартманов) раствор не е компатибилен со пиперацилин/тазобактам.

Пиперацилин/тазобактам не треба да се додава на крвни продукти или албумински хидролизати.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

Пред отварање: 2 години од датумот на производство

По прво отварање/по реконституција:

По реконституција (и дилуција):

Хемиската и физичката стабилност е докажана во тек на 24 часа на температура од 20-25°C и во тек на 48 часа на температура од 2-8°C.

Од микробиолошка гледна точка, откако еднаш ќе се отвори производот треба веднаш да се искористи.

Во колку не се искористи веднаш, времето и условите на чување пред употреба се одговорност на корисникот и нормално не смеат да бидат подолги од 24 часа на температура од 2-8°C, освен ако реконституцијата/дилуцијата не се вршат во контролирани и валидирани



асептични услови.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Производот не бара специфични услови на чување.

За условите на чување на реконституираниот медицински производ види дел 6.3.

Лекот да се чува на места достапни за деца.

6.5 ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО

ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТAM Лек 2,25 g прашок за раствор за инјектирање или инфузија:

Една вијала од 30 ml стакло тип III со халогениран бутил гумен затворац и алуминиумски заштитник со црвена flip off капа.

ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТAM Лек 4,5 g прашок за раствор за инјектирање или инфузија:

Стаклено шишенце од 100 ml стакло тип II со халогениран бутил гумен затворац и алуминиумски заштитник со црвена flip off капа.

6.6 ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА, РАКУВАЊЕ И ДИСПОЗИЦИЈА

Реконституцијата/дилуцијата треба да се врши во асептични услови. Реконституираниот раствор треба да се инспектира визуелно за евентуално присуство на партикули и дисколорација пред администрација. Растворот треба да се користи само во колку е бистар и без партикули.

Само за еднократна употреба. Неискористениот раствор да се фрли.

Секој неупотребен производ или отпаден материјал треба да се отстрани согласно локалните барања.

Упатсва за реконституција

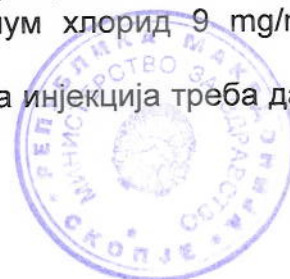
Интравенска инјекција:

Секоја вијала на ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТAM Лек 2,25 g треба да се реконституира со 10 ml со еден од следниве растворувачи. Секоја вијала на ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТAM Лек 4,5 g треба да се реконституира со 20 ml со еден од следниве растворувачи.

- вода за инјекции
- 9 mg/ml (0.9%) Натриум хлорид за инјекции
- раствор на глукоза 50 mg/ml (5%) во вода за инјекции
- раствор на глукоза 50 mg/ml (5%) во натриум хлорид 9 mg/ml (0.9%) раствор

Да се меша додека не се раствори. Интравенската инјекција треба да се даде во тек на најмалку 3-5 минути.

Интравенска инфузија:



Секоја вијала на ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТМ Лек 2,25 g треба да се реконституира со 10 ml со еден од подолу наведените растворувачи. Секоја вијала на ПИПЕРАЦИЛИН/ТАЗОБАКТМ Лек 4,5 g треба да се реконституира со 20 ml со еден од подолу наведените растворувачи.

- вода за инјекции

и до 50, 100 или 150 ml со еден од следните дилуенти:

- раствор на натриум хлорид 9 mg/ml (0.9%) во вода за инјекции
- раствор на глюкоза 50 mg/ml (5%) во вода за инјекции
- декстран (40) 60 mg/ml (6%) раствор во натриум хлорид 9 mg/ml (0.9%) раствор

Интравенската инјекција треба да се даде во тек на најмалку 3-5 минути.

7.0 НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ЛЕК СКОПЈЕ ДООЕЛ, Перо Наков б.б., Скопје, Р. Македонија

8.0 БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

9.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

10.0 ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јуни 2011 година

