

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

ПИПЕРАЦИЛЛИН+ТАЗОБАКТАМ-ДЖИЭФСИ, 2 г + 0,25 г, порошок для приготовления раствора для инфузий

ПИПЕРАЦИЛЛИН+ТАЗОБАКТАМ-ДЖИЭФСИ, 4 г + 0,5 г, порошок для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: пиперациллин+[тазобактам].

ПИПЕРАЦИЛЛИН+ТАЗОБАКТАМ-ДЖИЭФСИ, 2 г + 0,25 г, порошок для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон содержит 2000 мг пиперациллина (в виде пиперациллина натрия) и 250 мг тазобактама (в виде тазобактама натрия).

ПИПЕРАЦИЛЛИН+ТАЗОБАКТАМ-ДЖИЭФСИ, 4 г + 0,5 г, порошок для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон содержит 4000 мг пиперациллина (в виде пиперациллина натрия) и 500 мг тазобактама (в виде тазобактама натрия).

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для инфузий.

Белый или почти белый порошок.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат ПИПЕРАЦИЛЛИН+ТАЗОБАКТАМ-ДЖИЭФСИ применяется для лечения системных и/или местных бактериальных инфекций, вызванных чувствительными к тазобактаму и пиперациллину микроорганизмами.

Взрослые и дети старше 12 лет:

- инфекции нижних дыхательных путей;
- инфекции мочевыводящих путей (осложненные и неосложненные);
- интраабдоминальные инфекции;
- инфекции кожи и мягких тканей;
- септицемия;
- гинекологические инфекции (включая эндометрит и аднексит в послеродовом периоде);
- бактериальные инфекции у пациентов с нейтропенией (в комбинации с аминогликозидами);
- инфекции костей и суставов;
- смешанные инфекции (вызванные грамположительными/грамотрицательными аэробными и анаэробными микроорганизмами).

Дети в возрасте от 2 до 12 лет:

- интраабдоминальные инфекции;
- инфекции на фоне нейтропении (в комбинации с аминогликозидами).

Примечание: для септицемии, вызванной микроорганизмами, вырабатывающими бета-лактамазу расширенного спектра, см. раздел 5. Частота случаев приобретенной резистентности для отдельных видов патогенных микроорганизмов может варьироваться в зависимости от географической зоны и от времени, поэтому необходимо располагать местной информацией о резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций.

4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

Взрослые с нормальной функцией почек

Рекомендуемая суточная доза составляет 12 г пиперациллина/1,5 г тазобактама, которую разделяют для нескольких введений каждые 6-8 часов.

Общая суточная доза зависит от тяжести и локализации инфекции. Суточная доза может достигать 18 г пиперациллина/2,25 г тазобактама, которую разделяют для нескольких введений.

Взрослые с нарушенной функцией почек

Пациентам с почечной недостаточностью или пациентам, находящимся на гемодиализе, дозу и частоту введения следует корректировать с учетом степени нарушения функции почек.

Рекомендуемые дозы препарата для взрослых при почечной недостаточности

Таблица 1

Клиренс креатинина (мл/мин)	Рекомендуемые дозы тазобактама и пиперациллина
> 40	Коррекции дозы не требуется
20-40	12 г/1,5 г/сутки 4 г/0,5 г через каждые 8 часов
< 20	8 г/1 г/сутки 4 г/0,5 г через каждые 12 часов

Для пациентов, находящихся на гемодиализе, максимальная суточная доза - 8 г/1 г пиперациллина/тазобактама. Кроме того, поскольку при проведении гемодиализа за 4 часа выводится 30-50 % пиперациллина, следует применять одну дополнительную дозу 2 г/0,25 г пиперациллина/тазобактама после каждого сеанса диализа.

Продолжительность лечения составляет от 5 до 14 дней, с учетом того, что введение препарата продолжают в течение, по крайней мере, 48 часов после исчезновения клинических признаков инфекции.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекции дозы при нарушении функции печени не требуется.

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы пожилым пациентам необходима только при наличии у них нарушения функции почек.

Дети

Дети старше 12 лет с нормальной функцией почек

Режим дозирования для детей от 12 до 18 лет с нормальной функцией почек соответствует режиму дозирования у взрослых с нормальной функцией почек

Дети от 2 до 12 лет с нормальной функцией почек

При нейтропении

У детей с нормальной функцией почек и массой тела менее 50 кг с лихорадкой, возникшей на фоне нейтропении, доза препарата ПИПЕРАЦИЛЛИН+ТАЗОБАКТАМ-ДЖИЭФСИ составляет 90 мг (80 мг пиперациллина/10 мг тазобактама) на килограмм массы тела, которую вводят каждые 6 часов в комбинации с соответствующей дозой аминогликозида.

У детей с массой тела более 50 кг препарат ПИПЕРАЦИЛЛИН+ТАЗОБАКТАМ-ДЖИЭФСИ дозируется как у взрослых, и его вводят в комбинации с соответствующей дозой аминогликозида.

При интраабдоминальной инфекции

У детей с массой тела до 40 кг и нормальной функцией почек рекомендуемая доза составляет 112,5 мг (100 мг пиперациллина/12,5 мг тазобактама) на килограмм массы тела каждые 8 часов.

У детей с массой тела более 40 кг и нормальной функцией почек применяют такую же дозу, как и у взрослых.

Продолжительность лечения составляет от 5 до 14 дней, с учетом того, что введение препарата продолжают в течение, по крайней мере, 48 часов после исчезновения клинических признаков инфекции.

Дети с массой тела > 50 кг с нарушенной функцией почек

Пациентам с почечной недостаточностью или пациентам, находящимся на гемодиализе, дозу и частоту введения следует корректировать с учетом степени нарушения функции почек.

Рекомендуемые дозы препарата для детей (масса тела > 50 кг) при почечной недостаточности

Таблица 2

Клиренс креатинина (мл/мин)	Рекомендуемые дозы тазобактама и пиперациллина
> 40	Коррекции дозы не требуется
20-40	12 г/1,5 г/сутки 4 г/0,5 г через каждые 8 часов
< 20	8 г/1 г/сутки 4 г/0,5 г через каждые 12 часов

Для пациентов, находящихся на гемодиализе, максимальная суточная доза составляет 8 г/1 г пиперациллина/тазобактама. Кроме того, поскольку при проведении гемодиализа за 4 часа выводится 30-50 % пиперациллина, следует применять одну дополнительную дозу 2 г/0,25 г пиперациллина/тазобактама после каждого сеанса диализа.

Дети в возрасте от 2 до 12 лет с массой тела < 50 кг с нарушенной функцией почек

Фармакокинетика тазобактама и пиперациллина у детей с почечной недостаточностью не изучена. Данных о дозах препарата при сочетании почечной недостаточности и нейтропении нет. Для детей в возрасте 2-12 лет с почечной недостаточностью рекомендуется корректировать дозу препарата ПИПЕРАЦИЛЛИН+ТАЗОБАКТМ-ДЖИЭФСИ следующим образом.

Рекомендуемые дозы препарата для детей (масса тела < 50 кг) при почечной недостаточности

Таблица 3

Клиренс креатинина	Рекомендуемые дозы тазобактама и пиперациллина
> 50 мл/мин	112,5 мг/кг (100 мг пиперациллина /12,5 мг тазобактама) каждые 8 часов
≤ 50 мл/мин	78,75 мг/кг (70 мг пиперациллина /8,75 мг тазобактама) каждые 8 часов

Такое изменение дозы является лишь ориентировочным. Каждый пациент должен находиться под пристальным наблюдением для своевременного выявления признаков передозировки. Необходимо соответствующим образом корректировать дозу препарата и интервал между его введением.

Продолжительность лечения составляет от 5 до 14 дней, с учетом того, что введение препарата продолжают в течение, по крайней мере, 48 часов после исчезновения клинических признаков инфекции.

Дети от 0 до 2 лет

Безопасность и эффективность препарата ПИПЕРАЦИЛЛИН+ТАЗОБАКТМ-ДЖИЭФСИ у детей в возрасте от 0 до 2 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат ПИПЕРАЦИЛЛИН+ТАЗОБАКТМ-ДЖИЭФСИ применяют внутривенно капельно в течение не менее 20-30 минут.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед введением приведены в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к пиперациллину, тазобактаму, бета-лактамам (в том числе, к пенициллинам, цефалоспорином), другим компонентам препарата или к ингибиторам бета-лактамаз.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Перед началом лечения препаратом ПИПЕРАЦИЛЛИН+ТАЗОБАКТМ-ДЖИЭФСИ следует подробно опросить пациента, чтобы выявить возможные реакции повышенной чувствительности в анамнезе, в том числе, связанные с пенициллинами или цефалоспорином. Тяжелые аллергические реакции с большей вероятностью могут развиваться у пациентов с повышенной чувствительностью к нескольким аллергенам. Подобные реакции требуют прекращения введения препарата и применения эпинефрина (адреналина) и проведения других экстренных мероприятий.

У пациентов, принимающих пиперациллин/тазобактам, отмечались случаи развития тяжелых кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS - синдром), острый генерализованный экзантематозный пустулез. В случае появления сыпи, пациентов необходимо тщательно наблюдать и в случае прогрессирования симптомов, следует прекратить прием препарата.

Часто как осложнение DRESS - синдрома, после терапии (> 10 дней) пиперациллином/тазобактамом наблюдались редкие случаи гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ). ГЛГ представляет собой патологическую активацию иммунной системы, которая приводит к чрезмерному системному воспалению и может представлять угрозу для жизни, поэтому ранняя диагностика и быстрое начало иммуносупрессивной терапии имеют важное значение. Характерные признаки и симптомы включают лихорадку, гепатоспленомегалию, цитопению, гиперферритинемию, гипертриглицеридемию, гипофибриногеномию и гемофагоцитоз. Если предполагается, что пиперациллин/тазобактам является возможным триггером, лечение следует прекратить.

Вызванный антибиотиками псевдомембранозный колит может проявиться тяжелой, длительной диареей, представляющей угрозу для жизни. Псевдомембранозный колит может развиваться как в период антибактериальной терапии, так и после ее завершения. В таких случаях следует немедленно прекратить введение препарата ПИПЕРАЦИЛЛИН+ТАЗОБАКТМ-ДЖИЭФСИ и назначить соответствующую терапию (например, ванкомицин, метронидазол перорально). Препараты, ингибирующие перистальтику, противопоказаны.

При лечении препаратом ПИПЕРАЦИЛЛИН+ТАЗОБАКТМ-ДЖИЭФСИ, особенно длительном, возможно развитие лейкопении и нейтропении, поэтому необходимо периодически контролировать показатели периферической крови.

Пациентам с почечной недостаточностью или пациентам, находящимся на гемодиализе, следует с осторожностью применять пиперациллин/тазобактам вследствие его потенциальной нефротоксичности (см. раздел 4.8). Дозу и частоту введения следует корректировать с учетом степени нарушения функции почек (см. раздел 4.2.)

Во вторичном анализе при использовании данных крупного многоцентрового и рандомизированного контролируемого исследования была изучена скорость клубочковой фильтрации (СКФ) после введения наиболее часто применяемых антибиотиков у больных в критическом состоянии. При сравнении с другими антибиотиками применение пиперациллина/тазобактама было связано с более низкой степенью обратимого восстановления СКФ. Согласно данному исследованию пиперациллин/тазобактам был причиной задержки восстановления функции почек у этих пациентов.

При совместном применении пиперациллина/тазобактама и ванкомицина может отмечаться увеличение частоты развития острого повреждения почек (см. раздел 4.5).

В ряде случаев (чаще всего у пациентов с почечной недостаточностью) вероятно появление повышенной кровоточивости и сопутствующего изменения лабораторных показателей

системы свёртывания крови (времени свёртывания крови, агрегации тромбоцитов и протромбинового времени). При появлении кровотечений следует отменить лечение препаратом и назначить соответствующую терапию.

Необходимо иметь в виду возможность появления устойчивых микроорганизмов, которые могут вызвать суперинфекцию, особенно при длительном курсе лечения препаратом ПИПЕРАЦИЛЛИН+ТАЗОБАКТАМ-ДЖИЭФСИ. Следует тщательно наблюдать пациентов во время терапии. В случае развития суперинфекции следует принять адекватные меры.

Как и при применении других препаратов пенициллинового ряда, на фоне терапии препаратом ПИПЕРАЦИЛЛИН+ТАЗОБАКТАМ-ДЖИЭФСИ возможно развитие неврологических осложнений, проявляющихся судорогами (судорожными приступами). Данные реакции чаще всего отмечаются при применении препарата в высоких дозах, особенно у пациентов с нарушением функции почек (см. раздел 4.8).

Информация о вспомогательных веществах

В каждом флаконе лекарственного препарата ПИПЕРАЦИЛЛИН+ТАЗОБАКТАМ-ДЖИЭФСИ дозировкой 2 г + 0,25 г содержится 4,7 ммоль (или 108 мг) натрия, в каждом флаконе дозировкой 4 г + 0,5 г – 9,4 ммоль (или 216 мг) натрия. Это следует учитывать при назначении препарата пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

Необходимо применять препарат с осторожностью пациентам с тяжелыми кровотечениями (в том числе, в анамнезе), пациентам с муковисцидозом (повышенный риск развития гипертермии и кожной сыпи).

У пациентов с гипокалиемией или получающих препараты, которые способствуют выведению калия, в период лечения препаратом ПИПЕРАЦИЛЛИН+ТАЗОБАКТАМ-ДЖИЭФСИ может развиваться гипокалиемия (необходимо регулярно проверять содержание электролитов в сыворотке крови).

Дети

Нет опыта применения у детей, не достигших 2-летнего возраста.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Совместное применение пиперациллина+[тазобактам] с пробенецидом увеличивает периоды полувыведения и снижает почечный клиренс как пиперациллина, так и тазобактама, однако максимальные концентрации в плазме обоих препаратов остаются без изменения.

В исследованиях была выявлена повышенная частота развития острого повреждения почек у пациентов, которые получали терапию пиперациллином/тазобактамом совместно с ванкомицином, по сравнению с пациентами, получающими только ванкомицин (см. раздел 4.4.). Некоторые из этих исследований показали, что взаимодействие зависит от дозы ванкомицина. Экспертные рекомендации предлагают интенсивное дозирование ванкомицина и поддержание минимальной концентрации на уровне 15-20 мг/л, что выше целевой минимальной концентрации 5-10 мг/л, которая была рекомендована в более ранних публикациях. Для достижения таких минимальных концентраций практикующие врачи часто вынуждены назначать дозы ванкомицина, превышающие рекомендации производителя. Таким образом, существует вероятность, что в дополнение к повышенному риску развития индуцированной ванкомицином нефротоксичности, описанной в связи с соблюдением этих рекомендаций, увеличение риска нефротоксичности может также быть обусловлено взаимодействием с пиперациллином/тазобактамом.

Не обнаружено фармакокинетического взаимодействия между пиперациллином+[тазобактам] и ванкомицином.

Пиперациллин в том числе и при совместном применении с тазобактамом не оказывал значимого влияния на фармакокинетику тобрамицина как у пациентов с сохранной функцией почек, так и у пациентов с легким и умеренно выраженным нарушением функции

почек. Фармакокинетика пиперациллина, тазобактама и метаболитов также значимо не изменялась при применении тобрамицина.

Одновременное применение пиперациллина+[тазобактам] и векурония бромида может привести к более длительной нервномышечной блокаде, вызываемой последним (аналогичный эффект может наблюдаться при комбинации пиперациллина с другими недеполяризующими миорелаксантами).

При одновременном применении с пиперациллином+[тазобактам] гепарина, непрямых антикоагулянтов или других препаратов, влияющих на систему свертывания крови, в том числе на функцию тромбоцитов, необходимо чаще контролировать состояние системы свертывания крови.

Пиперациллин может задерживать выведение метотрексата (во избежание токсического эффекта необходимо контролировать концентрацию метотрексата в сыворотке крови).

Влияние на результаты лабораторных и других диагностических исследований.

Во время применения пиперациллина+[тазобактам] возможен ложноположительный результат пробы на глюкозу в моче при использовании метода, основанного на восстановлении ионов меди. Поэтому, рекомендуется проводить пробу, основанную на ферментативном окислении глюкозы.

Имеются данные, что у пациентов, получающих пиперациллин+[тазобактам], возможны ложноположительные результаты теста на галактоманнан, производимого тест-системами компании Био-Рад (*Platelia Aspergillus ИФА*). Сообщалось о перекрестных реакциях с неаспергиллезными полисахаридами и полифуранозами при применении теста *Platelia Aspergillus*.

Таким образом, у пациентов, получающих тазобактам и пиперациллин, следует критически относиться к положительным результатам теста на галактоманнан и перепроверять с помощью других диагностических методов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении пиперациллина/тазобактама у беременных женщин отсутствуют или ограничены.

Пиперациллин и тазобактам проходят через плаценту. У беременных женщин препарат можно применять лишь в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превосходит возможный риск для плода.

Лактация

Пиперациллин в низких концентрациях выделяется с грудным молоком; концентрации в грудном молоке тазобактама не изучались. В период лактации препарат можно применять лишь в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превосходит возможный риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, либо на время лечения прекратить грудное вскармливание.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования влияния препарата ПИПЕРАЦИЛЛИН+ТАЗОБАКТАМ-ДЖИЭФСИ на способность управлять автомобилем и заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, не проводились.

При появлении нежелательных явлений со стороны центральной нервной системы (судороги) следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме профиля безопасности

Нежелательные явления, представленные ниже, перечислены в зависимости от анатомо-физиологической классификации, частоты встречаемости и степени тяжести. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и

<1/10), нечасто ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота не известна (частоту невозможно оценить по имеющимся данным).

Таблица 4

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
<i>Инфекции и инвазии</i>	часто	кандидоз*
	редко	псевдомембранозный колит
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	часто	тромбоцитопения, анемия*
	нечасто	лейкопения
	редко	агранулоцитоз
	частота неизвестна	панцитопения*, нейтропения, гемолитическая анемия*, эозинофилия*, тромбоцитоз*
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	частота неизвестна	анафилактикоидный шок*, анафилактический шок*, анафилактоидная реакция*, анафилактическая реакция*, гиперчувствительность*
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	нечасто	гипокалиемия
<i>Психические нарушения</i>	часто	бессонница
	частота неизвестна	делирий*
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	часто	головная боль
	нечасто	судороги
<i>Нарушения со стороны сердца и сосудов</i>	нечасто	снижение артериального давления, флебит, тромбофлебит, «приливы» крови к коже лица
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	редко	носовое кровотечение
	частота неизвестна	эозинофильная пневмония
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	очень часто	диарея
	часто	боль в животе, рвота, запор, тошнота, диспепсия
	редко	стоматит
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	частота неизвестна	гепатит*, желтуха
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	часто	сыпь, кожный зуд
	нечасто	полиморфная экссудативная эритема*, крапивница, макулопапулезная сыпь*
	редко	токсический эпидермальный некролиз*
	частота неизвестна	Синдром Стивенса-Джонсона*, буллезный дерматит, лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS – синдром), острый генерализованный экзантематозный пустулез, эксфолиативный дерматит*, пурпура

<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	нечасто	артралгия, миалгия
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	частота неизвестна	почечная недостаточность, тубулоинтерстициальный нефрит*
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	часто	повышение активности «печеночных» трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)), повышение активности щелочной фосфатазы, снижение концентрации альбумина в крови, снижение концентрации общего протеина в крови, повышение концентрации креатинина в плазме крови, положительная прямая проба Кумбса, повышение концентрации мочевины в плазме крови, увеличение частичного тромбопластинового времени
	нечасто	повышение концентрации билирубина в плазме крови, снижение концентрации глюкозы в плазме крови, увеличение протромбинового времени
	частота неизвестна	увеличение времени кровотечения, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	часто	повышение температуры тела, местные реакции (покраснение, уплотнение в месте введения)
	нечасто	озноб

*нежелательные реакции, выявленные в ходе пострегистрационных исследований.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

В случае появления любой из вышеперечисленных побочных реакций, а также реакций, не упомянутых в инструкции по медицинскому применению, пациенту необходимо обратиться к лечащему врачу. Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения "польза - риск" лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств - членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон «горячая линия» Росздравнадзора: +7 800 550 99 03

Электронная почта:

для держателей регистрационных удостоверений и производителей лекарственных препаратов: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

для медицинских организаций: npr@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Армения

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. Академика Э. Габриеляна»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/4

Телефон: (+374 10) 231682, 230896, 234732, 232091

Факс: (+374 10) 232118, 232942

Телефон горячей линии отдела мониторинга безопасности лекарственных средств:

(+374 10) 200505, (+374 96) 220505

Электронная почта: admin@pharm.am, vigilance@pharm.am

Интернет-сайт: <http://www.pharm.am>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375 (17) 299 55 14

Факс: +375 (17) 299 53 58

Телефон отдела фармаконадзора: + 375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Интернет-сайт: <http://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 78 99 11

Электронная почта: farm@dari.kz

Интернет-сайт: <http://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: +996 (312) 21 92 78

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Интернет-сайт: <http://www.pharm.kg/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Симптомами передозировки являются тошнота, рвота, диарея, повышенная нейромышечная возбудимость и судороги.

Лечение

В зависимости от клинических проявлений назначается симптоматическое лечение. Для снижения высоких концентраций пиперациллина или тазобактама в сыворотке может быть назначен гемодиализ.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа

Антибактериальные средства системного действия; бета-лактамы антибактериальные средства, пенициллины; комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз.

Код АТХ

J01CR05

Механизм действия

Пиперациллин/тазобактам (стерильный пиперациллин и тазобактам) представляет собой антибактериальный комбинированный препарат, состоящий из полусинтетического антибиотика пиперациллина натрия и ингибитора β -лактамазы тазобактама натрия, предназначенный для внутривенного введения. Таким образом, тазобактам и пиперациллин сочетают в себе свойства антибактериального препарата широкого спектра действия и ингибитора β -лактамазы.

Пиперациллин проявляет бактерицидную активность, которая является результатом ингибирования образования перегородки при делении клеток и синтеза клеточной стенки. Пиперациллин и другие β -лактамные антибиотики блокируют терминальную стадию транспептидации биосинтеза пептидогликанов клеточной стенки у чувствительных бактерий посредством взаимодействия с пенициллинсвязывающими белками (ПСБ) - бактериальными ферментами, которые осуществляют данную реакцию. В экспериментах *in vitro* пиперациллин проявляет активность в отношении различных грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий. Пиперациллин обладает сниженной активностью в отношении бактерий, обладающих определенными ферментами семейства β -лактамаз, которые химически инактивируют пиперациллин и другие β -лактамные антибиотики.

Тазобактам, который обладает собственной очень низкой антибактериальной активностью в связи с низкой аффинностью к ПСБ, способствует восстановлению или усилению действия пиперациллина в отношении многих резистентных микроорганизмов. Тазобактам является мощным ингибитором многих β -лактамаз класса А (пенициллиназ, цефалоспоринаяз и ферментов с расширенным спектром активности). Он обладает непостоянной активностью в отношении карбапенемаз класса А и β -лактамаз класса D. Тазобактам практически неактивен в отношении большинства цефалоспоринаяз класса С и металлобеталактамаз класса В.

Две особенности тазобактама и пиперациллина лежат в основе повышенной активности в отношении некоторых микроорганизмов, обладающих β -лактамазами, которые при их оценке в качестве ферментных препаратов в меньшей степени ингибировались тазобактамом и другими ингибиторами: тазобактам не индуцирует хромосомоопосредованную продукцию β -лактамаз в концентрации, которая достигается при использовании рекомендуемых режимов дозирования, а пиперациллин относительно устойчив к действию ряда β -лактамаз.

Так же, как и другие β -лактамные антибиотики, пиперациллин в комбинации с тазобактамом или без такового демонстрирует зависимую во времени бактерицидную активность в отношении чувствительных микроорганизмов.

Механизмы развития резистентности:

Существует три основных механизма развития резистентности к β -лактамным антибактериальным препаратам: изменения целевых пенициллинсвязывающих белков (ПСБ), приводящие к снижению сродства к антибиотикам; разрушение антибиотиков бактериальными β -лактамазами, а также низкая внутриклеточная концентрация антибиотиков в связи со снижением их захвата либо активным транспортом антибиотиков из клеток.

У грамположительных бактерий главным механизмом резистентности к β -лактамным антибактериальным препаратам, в том числе к тазобактаму и пиперациллину, является изменение ПСБ. Этот механизм лежит в основе устойчивости к метициллину, развивающейся у стафилококков, и устойчивости к пенициллину у *Streptococcus pneumoniae*, также как у стрептококков группы *viridans* и у энтерококков. Резистентность, обусловленная изменениями ПСБ, также развивается у грамотрицательных штаммов со сложными питательными потребностями, таких как *Haemophilus influenzae* и *Neisseria gonorrhoeae*. Комбинация пиперациллина/тазобактама не активна в отношении штаммов, у которых резистентность к β -лактамным антибактериальным препаратам определяется

изменениями ПСБ. Как было указано выше, существуют некоторые β -лактамазы, которые не ингибируются тазобактамом.

Клиническое исследование MERINO (инфекции кровотока, вызванные микроорганизмами, продуцирующими бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС)).

В проспективном рандомизированном клиническом исследовании не меньшей эффективности, целенаправленное лечение (т.е. основанное на подтвержденной *in vitro* чувствительности) пиперациллином/тазобактамом не соответствовало критериям не меньшей эффективности в отношении показателей смертности за 30-дневный период при лечении инфекций кровотока, вызванных БЛРС-продуцирующими *E.coli* или *Klebsiella pneumoniae*, у тяжело больных взрослых пациентов.

В общей сложности у 23 пациентов из 187 (12,3%), рандомизированных для получения пиперациллина/тазобактама, наблюдался первичный исход в виде летального исхода в течение 30 дней, а среди получавших меропенем таковых было 7 из 191 (3,7%), (разность рисков: 8,6% [1-сторонний 97,5%-ный ДИ: от ∞ до 14,5%]; $p = 0,90$ для не меньшей эффективности). Клинический и микробиологический ответ к 4 дню наблюдался у 121 из 177 пациентов (68,4%), в группе пиперациллина/тазобактама по сравнению с 138 из 185 (74,6%), рандомизированными для получения меропенема (разница рисков, - 6,2% [95% ДИ, - 15,5-3,1%]; $P = 0,19$). Причина несоответствия в показателях летальности не ясна.

Спектр антибактериальной активности:

Комбинация тазобактама и пиперациллина продемонстрировала активность в отношении большинства штаммов перечисленных ниже микроорганизмов как в экспериментах *in vitro*, так и при клинических инфекциях, являющихся показаниями к применению.

Аэробные и факультативные анаэробные грамположительные микроорганизмы:

Staphylococcus aureus (только метициллин-чувствительные штаммы)

Аэробные и факультативные анаэробные грамотрицательные микроорганизмы:

Acinetobacter baumannii

Escherichia coli

Haemophilus influenzae (исключая β -лактамаза-негативные, ампициллин-резистентные штаммы)

Klebsiella pneumoniae

Pseudomonas aeruginosa (применяется в комбинации с аминогликозидами, к которым чувствителен штамм)

Грамотрицательные анаэробы:

Группа *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron* и *B. vulgatus*)

В экспериментах *in vitro* были получены следующие данные, однако их клиническая значимость неизвестна.

Не менее чем в отношении 90 % следующих микроорганизмов минимальная подавляющая концентрация (МПК) *in vitro* менее или равна пороговому значению чувствительности к тазобактаму и пиперациллину. Однако безопасность и эффективность тазобактама и пиперациллина при применении с целью лечения клинических инфекций, вызванных данными бактериями, в адекватных и хорошо контролируемых исследованиях не установлена.

Аэробные и факультативные анаэробные грамположительные микроорганизмы:

Enterococcus faecalis (только ампициллин- или пенициллин-чувствительные штаммы)

Staphylococcus epidermidis (только метициллин-чувствительные штаммы)

Streptococcus agalactiae[†]

Streptococcus pneumoniae[†] (только пенициллин-чувствительные штаммы)

Streptococcus pyogenes[†]

Streptococcus spp. группа *Viridans*[†]

Аэробные и факультативные анаэробные грамотрицательные микроорганизмы:

Citrobacter koseri

Moraxella catarrhalis

Morganella morganii
Neisseria gonorrhoeae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Serratia marcescens
Providencia stuartii
Providencia rettgeri
Salmonella enterica

Грамположительные анаэробы:

Clostridium perfringens

Грамотрицательные анаэробы:

Bacteroides distasonis

Prevotella melaninogenica

† Не продуцируют β-лактамазы и в связи с этим являются чувствительными только к пиперациллину.

5.2. Фармакокинетические свойства

Распределение

Средние значения концентрации пиперациллина и тазобактама в плазме в равновесном состоянии представлены в таблицах 5 - 6. Максимальные концентрации пиперациллина и тазобактама в плазме достигаются сразу же после завершения внутривенного введения. Концентрация пиперациллина, введенного в комбинации с тазобактамом, сходна с таковой при введении пиперациллина в эквивалентной дозе в виде монотерапии.

Таблица 5

Значения равновесных концентраций в плазме у взрослых после пятиминутного внутривенного введения тазобактама и пиперациллина

Значения концентрации пиперациллина в плазме (мкг/мл)						
Доза пиперациллина/тазобактама	5** мин	30 мин	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч
2 г/0,25 г	237	76	38	13	6	3
4 г/0,5 г	364	165	92	37	16	7
Значения концентрации тазобактама в плазме (мкг/мл)						
Доза пиперациллина/тазобактама	5** мин	30 мин	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч
2 г/0,25 г	23,4	8,0	4,5	1,7	0,9	0,7
4 г/0,5 г	34,3	17,9	10,8	4,8	2,0	0,9

** Окончание 5 минутного введения

Таблица 6

Значения равновесных концентраций в плазме у взрослых после тридцатиминутного внутривенного введения тазобактама и пиперациллина

Значения концентрации пиперациллина в плазме (мкг/мл)						
Доза пиперациллина/тазобактама	30** мин	1 ч	1,5 ч	2 ч	3 ч	4 ч
2 г/0,25 г	134	57	29	17	5	2
4 г/0,5 г	298	141	87	47	16	7

Продолжение таблицы 6

Значения концентрации тазобактама в плазме (мкг/мл)						
Доза пиперациллина/тазобактама	30** мин	1 ч	1,5 ч	2 ч	3 ч	4 ч
2 г/0,25 г	14,8	7,2	4,2	2,6	1,1	0,7
4 г/0,5 г	33,8	17,3	11,7	6,8	2,8	1,3

** Окончание 30 минутного введения

При увеличении дозы комбинации пиперациллин 2 г/тазобактам 0,25 г до 4 г/0,5 г, соответственно, наблюдается непропорциональное увеличение значений (приблизительно на 28 %) концентрации пиперациллина и тазобактама.

Связывание с белками как пиперациллина, так и тазобактама составляет приблизительно 30 %, при этом присутствие тазобактама не влияет на связывание пиперациллина, а присутствие пиперациллина - на связывание тазобактама.

Тазобактам и пиперациллин широко распределяются в тканях и жидкостях организма, в том числе, в слизистой оболочке кишечника, слизистой оболочке желчного пузыря, легких, желчи, женской репродуктивной системы (матке, яичниках и фаллопиевых трубах) и костях. Средние концентрации в тканях составляют от 50 до 100 % концентрации в плазме. Данных о проникновении через гематоэнцефалический барьер нет.

Биотрансформация

В результате метаболизма пиперациллин превращается в обладающее низкой активностью дезэтиловое производное; тазобактам - в неактивный метаболит.

Элиминация

Пиперациллин и тазобактам выводятся почками посредством клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Пиперациллин быстро выводится в неизменном виде, 68 % введенной дозы обнаруживается в моче. Тазобактам и его метаболиты быстро выводятся посредством почечной экскреции, 80 % введенной дозы обнаруживается в неизменном виде, а оставшееся количество в виде метаболитов. Пиперациллин, тазобактам и дезэтилпиперациллин также экскретируются с желчью.

После введения однократной и повторных доз пиперациллина/тазобактама здоровым испытуемым период полувыведения пиперациллина и тазобактама из плазмы варьировал от 0,7 до 1,2 часов и не зависел от дозы препарата или продолжительности инфузии. При снижении клиренса креатинина период полувыведения пиперациллина и тазобактама удлиняется.

Тазобактам не влияет на фармакокинетику пиперациллина. Пиперациллин снижает скорость выведения тазобактама.

Почечная недостаточность

По мере снижения клиренса креатинина периоды полувыведения пиперациллина и тазобактама увеличиваются. При снижении клиренса креатинина ниже 20 мл/мин периоды полувыведения пиперациллина и тазобактама возрастают, соответственно, в 2 и 4 раза, по сравнению с таковыми у пациентов с нормальной функцией почек.

Во время гемодиализа выводится от 30 до 50 % пиперациллина и 5 % дозы тазобактама в форме метаболита. При проведении перитонеального диализа выводится, соответственно, около 6 и 21 % пиперациллина и тазобактама, причем 18 % тазобактама выводится в форме его метаболита.

Печеночная недостаточность

Хотя у пациентов с нарушением функции печени периоды полувыведения пиперациллина и тазобактама увеличиваются (на 25 % и 18 %, соответственно), коррекции дозы не требуется.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Отсутствуют.

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

При применении препарата ПИПЕРАЦИЛЛИН+ТАЗОБАКТМ-ДЖИЭФСИ совместно с другими антибиотиками, препараты следует вводить отдельно. Смешивание бета-лактамовых антибиотиков с аминогликозидами *in vitro* может привести к значительной инактивации аминогликозида, поэтому эти препараты рекомендуется вводить отдельно.

Пиперациллин/тазобактам нельзя смешивать с другими веществами в шприце или инфузионном флаконе, поскольку совместимость не установлена.

С учетом химической нестабильности препарата ПИПЕРАЦИЛЛИН+ТАЗОБАКТМ-ДЖИЭФСИ его не следует применять совместно с растворами, содержащими натрия гидрокарбонат.

Препарат ПИПЕРАЦИЛЛИН+ТАЗОБАКТМ-ДЖИЭФСИ не следует добавлять в продукты крови или гидролизаты альбумина.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года. Приготовленный раствор следует использовать в течение 24 ч после приготовления при хранении при температуре не выше 25 °С или в течение 48 ч при хранении при температуре от 2 до 8 °С.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С. Условия хранения после разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 2 г пиперациллина и 0,25 г тазобактама или по 4 г пиперациллина и 0,5 г тазобактама во флакон из прозрачного стекла 1 гидролитического класса вместимостью 10 мл, 20 мл или 30 мл, закупоренный пробкой резиновой из бромбутилкаучука, обжатым колпачком алюминиевым или колпачком комбинированным (колпачком алюминиевым с предохранительной полипропиленовой крышкой с теснением «ГРНС» или без него).

На каждый флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или самоклеящуюся.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

По 5, 10 или 50 флаконов с равным количеством листков-вкладышей в короб картонный (для стационаров).

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Препарат ПИПЕРАЦИЛЛИН+ТАЗОБАКТМ-ДЖИЭФСИ применяется только для внутривенного введения!

Препарат растворяют в одном из указанных ниже растворителей в соответствии с указанными объемами. Флакон поворачивают круговыми движениями до полного растворения содержимого (при постоянном поворачивании обычно в течение 5-10 мин). Готовый раствор представляет собой бесцветную или светло-желтую жидкость.

Таблица 8

Дозировка/флакон (пиперациллин/тазобактам)	Необходимый объем растворителя
2 г + 0,25 г	10 мл
4 г + 0,5 г	20 мл

Совместимость растворов

Растворители, применяемые для растворения препарата, совместимые с препаратом ПИПЕРАЦИЛЛИН+ТАЗОБАКТМ-ДЖИЭФСИ:

0,9 % раствор натрия хлорида;

стерильная вода для инъекций;

5 % раствор декстрозы.

Затем приготовленный раствор должен быть разведен до нужного для внутривенного введения объема (например, от 50 мл до 150 мл) одним из перечисленных ниже совместимых растворителей:

0,9 % раствор натрия хлорида;

стерильная вода для инъекций (максимально рекомендованный объем - 50 мл);

5 % раствор декстрозы;

6 % солевой раствор декстрана.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ООО «ДЖИЭФСИ»

Адрес: 354340, Краснодарский край, г. Сочи, ул. Демократическая, 54А, помещение 1

Тел.: +7 989 836-11-33

safety@gphc.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

В Российской Федерации, Республике Казахстан, Республике Армения, Республике Беларусь, Кыргызской Республике

Россия

ООО «ДЖИЭФСИ»

Адрес: 354340, Краснодарский край, г. Сочи, ул. Демократическая, 54А, помещение 1

Тел.: +7 989 836-11-33

safety@gphc.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата ПИПЕРАЦИЛЛИН+ТАЗОБАКТАМ-ДЖИЭФСИ, порошок для приготовления раствора для инфузий 2 г + 0,25 г, 4 г + 0,5 г доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства – члена Евразийского союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» и/или на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.