

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	4453 / 24.04.09
Одобрено:	33 / 11.03.09

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TAZOCIN[®] 4 g/0,5 g powder for solution for injection/infusion
Piperacillin/Tazobactam

ТАЗОЦИН[™] 4 g/0,5 g прах за инжекционен/инфузионен разтвор
Пиперацилин/Тазобактам

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

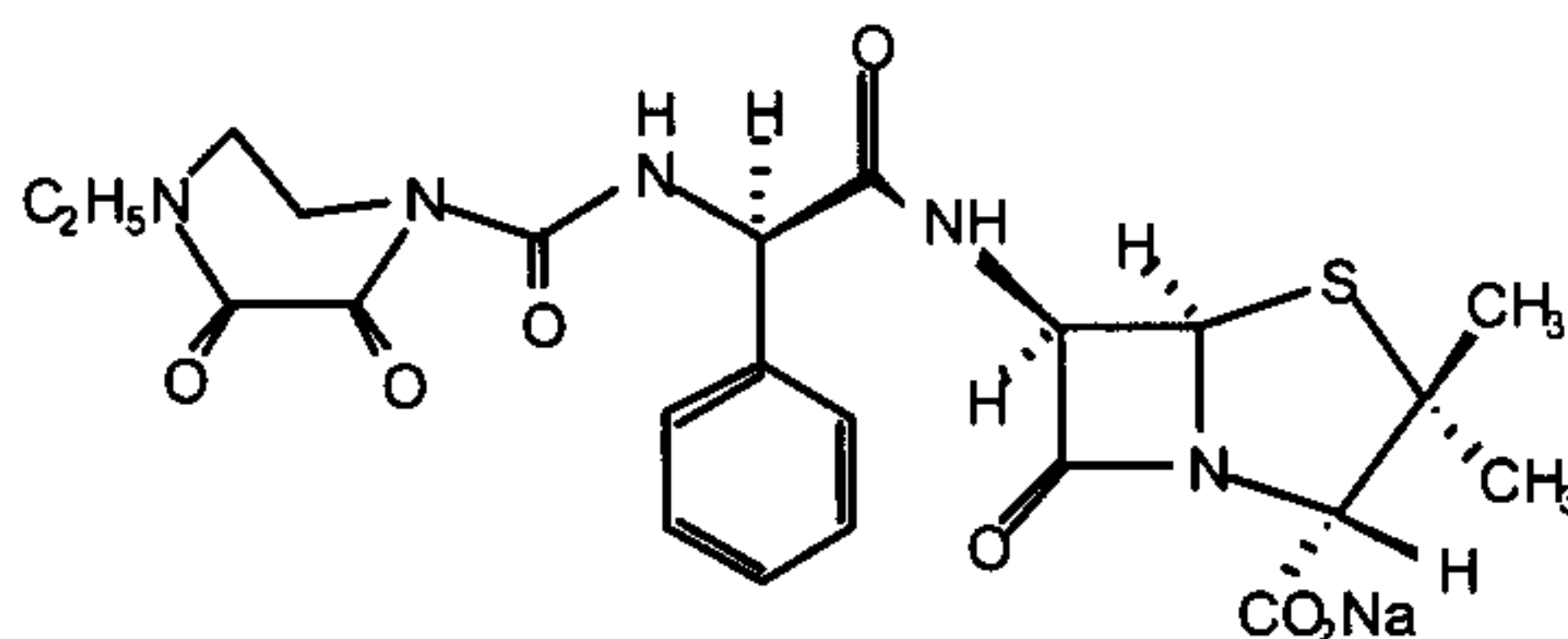
Всеки флакон TAZOCIN 4,5 g съдържа 4,170 g piperacillin sodium, еквивалентен на 4 g piperacillin и 0,5366 g tazobactam sodium, еквивалентен на 500 mg tazobactam. Съдържанието на натрий в един флакон е 11.16 mEq (256 mg). Продуктът съдържа още 1,0 mg етилен-диамин тетраоцетна киселина (ЕДТА).

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен или инфузионен разтвор

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

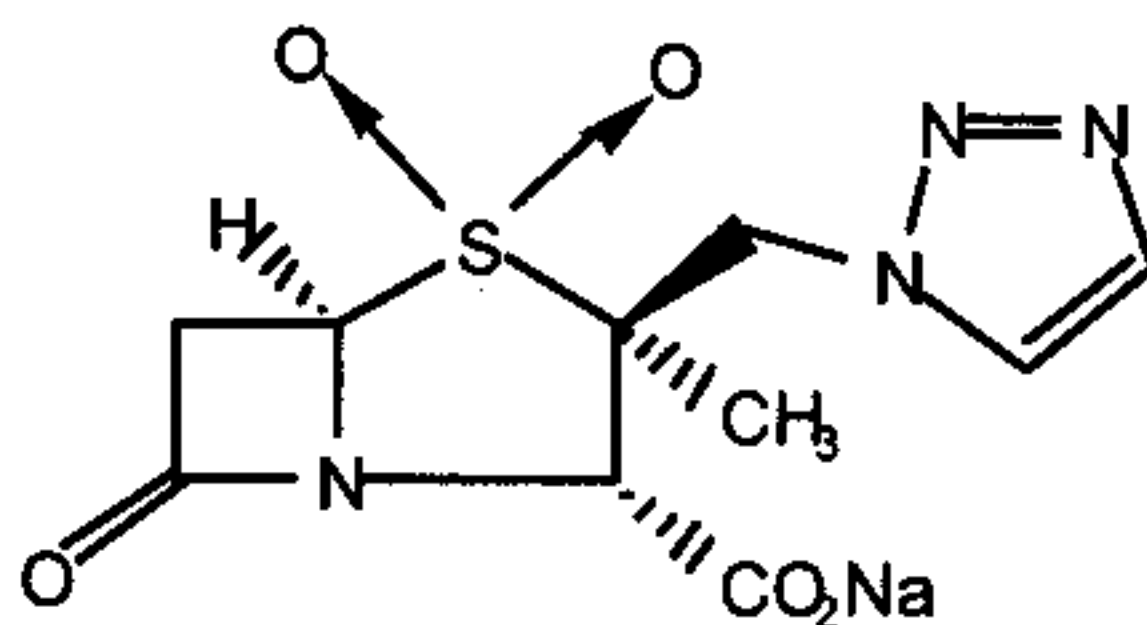
Piperacillin sodium е дериват на D(-)-a-aminobenzylpenicillin. Химичното наименование на piperacillin sodium е sodium (2S, 5R, 6R)-6-[(R)-2-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)-2-phenylacetamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid. Структурната му формула е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



Piperacillin Sodium

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





Tazobactam Sodium

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

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

Инфекции на долните дихателни пътища

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

Инфекции на пикочните пътища (усложнени или неусложнени)

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

Интраабдоминални инфекции

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

Интраабдоминални инфекции при деца до 12 години:

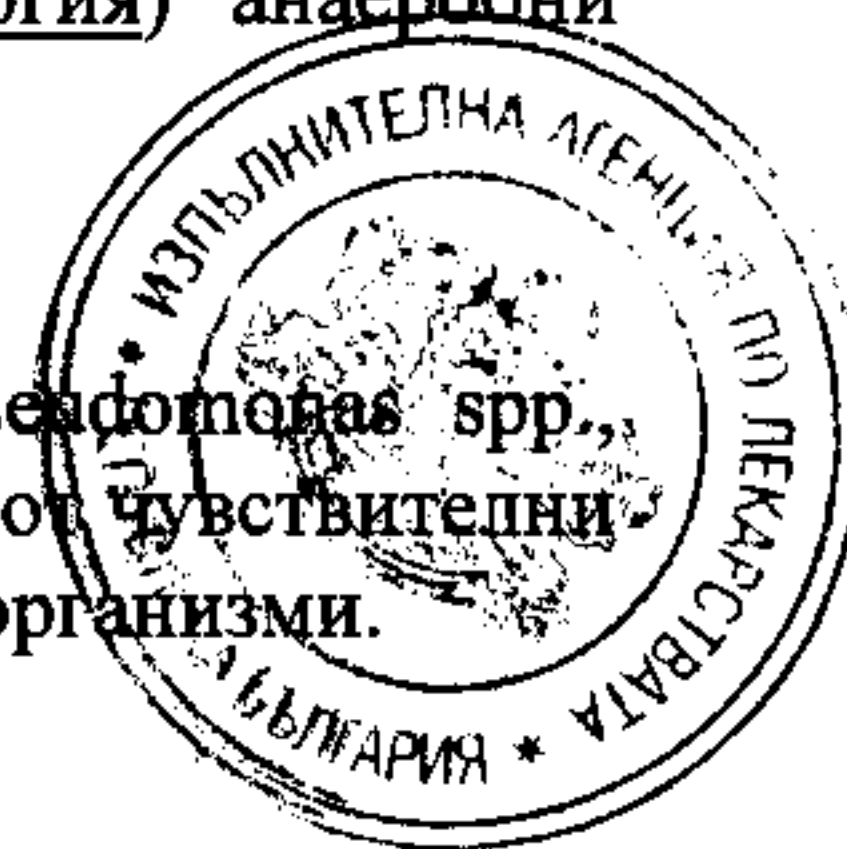
При хоспитализирани деца от 2 до 12 години piperacillin/tazobactam е показан за лечение на интраабдоминални инфекции, включително апендицит, усложнен с руптура или абсцес, перитонит и инфекции на жлъчните пътища. Употребата на продукта при тази индикация при деца под 2 години не е проучвана (виж раздел 4.2 Дозировка и начин на приложение).

Инфекции на кожата и подкожните тъкани

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

Бактериална септицемия

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



Гинекологични инфекции, вкл. послеродов ендометрит и тазово-възпалителна болест (ТВБ)

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

Бактериални инфекции при пациенти с неутропения

Причинени от Грам (-) аероби, по-специално Enterobacteriaceae, Pseudomonas spp., Stenotrophomonas [Xanthomonas] spp., Acinetobacter spp., а също така и от чувствителни (виж раздел Микробиология) аеробни Грам (+) и/или анаеробни микроорганизми. Началната терапия трябва да включва аминогликозиди поради вероятност от наличие на полирезистентни Pseudomonas aeruginosa.

При лечението на възрастни пациенти с неутропения, трябва да се прилагат пълните терапевтични дози на TAZOCIN и да се включат аминогликозиди (за дозирането при деца – виж раздел 4.2 Деца с неутропения).

Инфекции на костите и ставите

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

Полимикробни инфекции

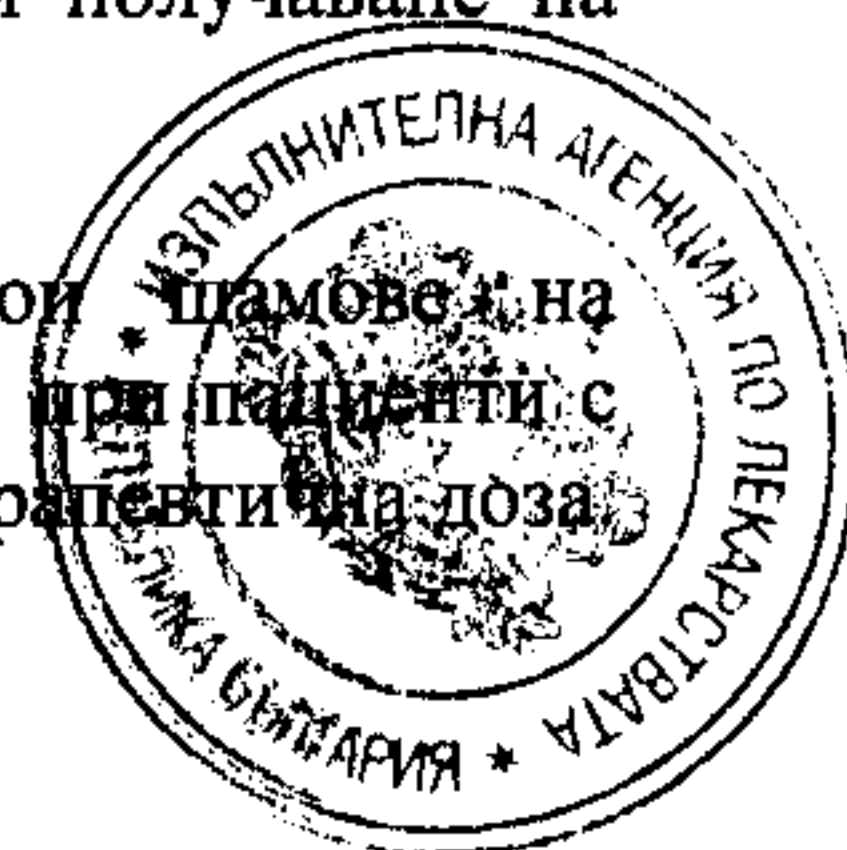
TAZOCIN е показан за лечение на полимикробни инфекции, при които се подозира наличие на аеробни и анаеробни микроорганизми (интраабдоминални инфекции, инфекции на кожата и подкожните тъкани, инфекции на горните и долните дихателни пътища, гинекологични инфекции).

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

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

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

TAZOCIN действа синергично с аминогликозидите срещу някои щамове на *Pseudomonas aeruginosa*. Комбинираната терапия е ефективна особено при пациенти с нарушен имунитет. И двете лекарства трябва да се прилагат в пълна терапевтична доза.



Веднага след получаването на резултатите от микробиологичното изследване и антибиограмата антибиотичното лечение трябва да се коригира адекватно.

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

За инструкции относно приготвянето на TAZOCIN, виж раздел 6.6 Специални предпазни мерки при употреба на продукта.

Продължителност на лечението

Продължителността на лечението зависи от тежестта на инфекцията и клиничното и микробиологичното подобрение на пациента.

Възрастни и юноши над 12 години

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

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

Педиатрично население - Деца на възраст от 2 до 12 години

Препоръчителна дозировка

Деца с неутропения

Препоръчителната доза за деца с нормална бъбречна функция с тегло по-малко от 50 kg е 90 mg/kg TAZOCIN (80 mg piperacillin/10 mg tazobactam) на всеки 6 часа в комбинация с подходящата доза аминогликозиди.

При деца с тегло над 50 kg дозировката е като при възрастни, в комбинация с подходящата доза аминогликозиди.

Деца с интраабдоминална инфекция

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

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

Препоръчителния курс на лечение е минимум 5 дни и максимум 14 дни, като се има предвид, че приложението на лекарството трябва да продължи поне 48 часа след изчезване на болестните симптоми.

Деца под 2 годишна възраст

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

Употреба при пациенти с бъбречна недостатъчност

При пациенти с бъбречна недостатъчност или пациенти на хемодиализа, дозите и интервалите на приложение трябва да се коригират според степента на увреждане на бъбречната функция. Препоръчват се следните дневни дози:



ДОЗИРАНЕ ПРИ ИНТРАВЕНОЗНО ПРИЛОЖЕНИЕ ПРИ ВЪЗРАСТНИ ПАЦИЕНТИ С УВРЕДЕНА БЪБРЕЧНА ФУНКЦИЯ

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

При пациенти на хемодиализа максималната дневна доза е 8 g/1 g piperacillin/tazobactam. Поради това, че при хемодиализата се отстраняват 30% - 50% piperacillin за 4 часа, е необходимо въвеждането на допълнителна доза от 2 g/250 mg piperacillin/tazobactam след всяко диализиране. При пациенти с бъбречна недостатъчност проследяването на серумните нива на piperacillin/tazobactam осигурява допълнителни данни за актуализиране на дозата.

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

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

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

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

Употреба при пациенти с чернодробна недостатъчност

При пациенти с чернодробна недостатъчност не се налага коригиране на дозата на TAZOCIN.

Употреба при възрастни пациенти

Препоръчителната доза трябва да бъде коригирана при наличието на бъбречна недостатъчност.

Комбинирано прилагане на TAZOCIN (с ЕДТА) с аминогликозиди

Поради инактивирането на аминогликозидите in vitro от бета-лактамните антибиотици, е препоръчително, TAZOCIN и аминогликозиди да не се прилагат едновременно. В случай, че е предписана и съпътстваща терапия с аминогликозиди, TAZOCIN и аминогликозидите трябва да се приготвят и разреждат отделно (вж. раздел 6.2. Несъвместимости).

Ако е необходимо съвместно приложение, флаконите TAZOCIN с ЕДТА могат едновременно да се прилагат със следните аминогликозиди, посредством разклонена венозна линия при посочените условия:



Аминогликозид	Доза TAZOCIN (в грамове)	ОБЕМ РАЗТВОРИТЕЛ (в милилитри)	Концентрация на аминогликозиди Дозов интервал ⁺ (mg/mL)	Подходящи разтворители
Amikacin	4.5	50, 100, 150	1.75 – 7.5	0.9% sodium chloride или 5% dextrose
Gentamicin	4.5	100, 150	0.7 – 3.32	0.9% sodium chloride

⁺Дозата на аминогликозидите се определя въз основа на теглото на пациента, статуса на инфекцията (сериозна или животозастрашаваща) и бъбречната функция (креатининов клирънс).

Съвместимостта на TAZOCIN с други аминогликозиди не е установена. Само дозите и разтворителите за amikacin или gentamicin със съответните дози TAZOCIN, посочени в горната таблица, са доказано подходящи за едновременно прилагане посредством разклонена венозна линия. Едновременното прилагане посредством разклонена венозна линия по начин, различен от описания по-горе, може да доведе до инактивиране на аминогликозидния антибиотик от TAZOCIN.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към лекарства от групите на бета-лактамите (вкл. пеницилините и цефалоспорините) или на β -лактамазните инхибитори.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предпазни мерки при употреба

Основни/обща предпазни мерки

Преди започване на лечението с TAZOCIN трябва да се съберат подробни данни за предшестващи прояви на свръхчувствителност към пеницилини, цефалоспорини и други алергени. При пациенти, лекувани с пеницилинови антибиотици вкл. TAZOCIN са наблюдавани сериозни и понякога фатални (анафилактични/ анафилактоидни (вкл. шок) реакции на свръхчувствителност. Такива реакции е по-вероятно да се появят при пациенти с данни за свръхчувствителност към множество алергени. При тежки реакции на свръхчувствителност, приложението на лекарството трябва да се преустанови и може да се наложи приложение на адреналин и други спешни мерки.

Индуциран от антибиотици псевдомембранозен колит може да се прояви с тежка персистираща диария, която може да бъде животозастрашаваща. Симптомите на псевдомембранозения колит може да се появят по-време или след антибактериалното лечение. Приемът на TAZOCIN трябва незабавно да се преустанови и да се започне адекватно лечение (например teicoplanin или vancomycin перорално). Лекарства, подтискащи перисталтиката са противопоказани.

Лабораторни изследвания: Левкопения и неутропения могат да се появят, особено при продължителна терапия. По тази причина трябва да се осъществява периодичен контрол на хемопоезата.

Както при лечението с други пеницилини, когато се приложат високи дози, особено при пациенти с увредена бъбречна функция, могат да се появят неврологични усложнения под формата на конвулсии.



- Употреба при пациенти с чернодробна недостатъчност
(Виж точка 4.2)
- Употреба при пациенти с бъбречна недостатъчност

При пациенти с бъбречна недостатъчност или пациенти на хемодиализа, интравенозната доза трябва да се коригира според степента на увреждане на бъбречната функция.

Специални предупреждения

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

Продуктът съдържа 2,79 mEq (64mg) натрий на грам piperacillin, което може да повиши натриевия прием. При пациенти с ниски стойности на калий или при лица, приемащи съпътстващи лекарства може да възникне хипокалемия, която може да понижи нивата на калий. При тези болни трябва да се провеждат чести изследвания на серумните електролити.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия с други лекарства

Както и при други пеницилини, едновременната употреба на probenecid и TAZOCIN предизвиква удължаване на плазмения полуживот и намаляване на бъбречния клирънс, както на piperacillin така и на tazobactam. Независимо от това, пиковите плазмени концентрации и на двете лекарства не се променят.

Не е наблюдавано взаимодействие между TAZOCIN и vancomycin.

При едновременна употреба на piperacillin с vecuronium се удължава нервно-мускулната блокада, предизвикана от vecuronium. Счита се, че поради сходния им механизъм на действие, нервно-мускулната блокада, предизвикана от който и да е от останалите неполяризиращи миорелаксанти, може да се удължи в присъствие на piperacillin.

При съпътстваща употреба на TAZOCIN с heparin, орални антикоагуланти и други препарати, оказващи влияние върху системата на кръвосъсирване вкл. тромбоцитните функции, трябва редовно да се правят коагулационни изследвания и да се следят резултатите.

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

In vitro лабораторни изследвания

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



Известни са случаи на фалшиво положителни резултати за наличието на *Aspergillus* при използването на Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA test при пациенти, приемащи TAZOCIN, за които по-късно е установено, че нямат инфекция, причинена от *Aspergillus*. Известни са кръстосани реакции с не-*Aspergillus* полизахариди и полифуранози с теста Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA.

Ето защо положителните резултати при пациенти, приемащи TAZOCIN трябва да бъдат интерпретирани внимателно и да бъдат потвърдени чрез други диагностични методи.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Комбинацията от piperacillin/tazobactam не показва ембриотоксично влияние или тератогенен ефект при проучванията с мишки и плъхове. Няма достатъчно данни за влиянието на комбинацията от piperacillin/tazobactam или само на piperacillin или tazobactam върху бременни жени. Piperacillin и tazobactam преминават през плацентата. TAZOCIN трябва да се приема от бременни жени само в случай, че терапевтичната полза значително надвишава риска по отношение на пациентката и плода.

Кърмене

Piperacillin се екскретира в ниски концентрации в кърмата. Концентрациите на tazobactam в кърмата не са проучвани. TAZOCIN трябва да се приема от кърмачки само в случай, че терапевтичната полза значително надвишава риска по отношение на пациентката и детето.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Няма ефект.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции с причинна връзка са изброени в таблицата в CIOMS (Изследователски Съвет на Организацията на Медицинските Науки) честотни категории.

Много чести:	> 10 %
Чести:	> 1 %
Не толкова чести:	> 0,1 % и < 1 %
Редки:	> 0,01 % и < 0,1 %
Много редки:	< 0,01 %

<u>Система на човешкото тяло</u>	<u>Нежелана лекарствена реакция</u>
----------------------------------	-------------------------------------

Инфекции и инфестации

Не толкова чести:	кандида суперинфекция
-------------------	-----------------------

Кръв и лимфна система

Не толкова чести:	левкопения, неутропения, тромбоцитопения, удължено
Редки:	анемия, кървене (вкл. пурпура, епистаксия, хеморагична време на кървене, еозинофилия, анемия).



Много редки:

агранулоцитоза, положителен директен тест на Coombs, панцитопения, удължено парциално тромбoplastиново време, удължено протромбиново време, тромбоцитоза.

Имунна система

Не толкова чести:

свръхчувствителност

Редки:

анафилактични / анафилактоидни реакции (вкл. шок).

Метаболизъм и хранене

Много редки:

понижен серумен албумин, понижена кръвна захар, понижен общ белтък, хипокалемия.

Нервна система

Не толкова чести:

главоболие, безсъние

Кръвоносни съдове

Не толкова чести:

хипотензия, флебит, тромбофлебит

Редки:

хиперемия (зачервяване)

Гастроинтериална система

Чести:

диария, гадене, повръщане

Не толкова чести:

запек, диспепсия, жълтеница, стоматит

Редки:

коремни болки, псевдомембранозен колит

Чернодробни

Не толкова чести:

повишени нива на аланин аминотрансфераза, повишени нива на аспартат аминотрансфераза

Редки:

увеличен билирубин, повишени нива на алкалната фосфатаза, повишени нива на гама-глутамил трансфераза, хепатит

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести:

обрив

Не толкова чести:

сърбеж, уртикария

Редки:

булозен дерматит, еритема мултиформе

Много редки:

синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза

Мускулноскелетни, съединителнотъканни и костни нарушения.

Редки:

артралгия

Нарушения в отделителната система

Не толкова чести:

повишен серумин креатинин

Редки:

интерстициален нефрит, бъбречна недостатъчност

Много редки:

повишена серумна урея

Общи неразположения и реакции на мястото на инжектиране

Не толкова чести:

фебрилитет, реакции на мястото на инжектиране

Редки:

крампи



Терапията с piperacillin се свързва с повишена честота на фебрилни състояния и обриви при пациенти с цистофиброза.

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

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

Гастроинтестинални: холестатичен хепатит.

Бъбречни: рядко се съобщават интерстициален нефрит и бъбречна недостатъчност.

Мускулно-скелетна система: продължителна миорелаксация.

Лечението с piperacillin на пациенти с цистофиброза е свързано с повишена честота на повишената температура и обрива.

4.9 Предозиране

Съществуват постмаркетингови съобщения за предозиране с TAZOCIN. По-голямата част от тези събития вкл., гадене, повръщане и диария са наблюдавани и при препоръчаните терапевтични дози.

При пациенти, получили по-висока от препоръчаната доза, може да се наблюдава повишена нервномускулна възбудимост или гърчове, особено в случаите на бъбречна недостатъчност.

Лечение на предозирането.

Лечението е поддържащо и симптоматично, в зависимост от състоянието на пациента.

Повишените серумни концентрации на piperacillin или tazobactam могат да бъдат редуцирани чрез хемодиализа (вж раздел 5.2., Нарушена бъбречна функция).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

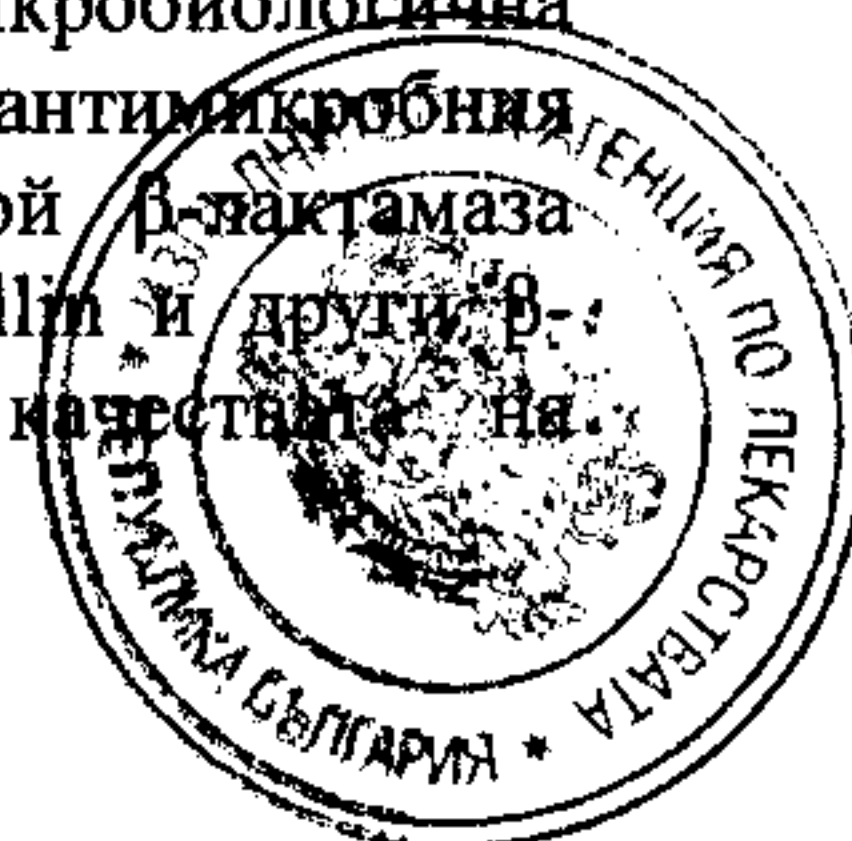
5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: комбинации на пеницилини, вкл. β -лактамазни инхибитори

АТС код: J01CR05

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

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



широкоспектърен антибиотик и β -лактамазен инхибитор.

Микробиология

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

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

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

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

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

Чувствителност (за пациенти на всякаква възраст)

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

ГРАНИЦИ НА МИНИМАЛНАТА ИНХИБИТОРНА КОНЦЕНТРАЦИЯ (MIC)

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

Преобладаването на придобитата резистентност може да варира според географските



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

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

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

ТАБЛИЦА 1

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

ПЛАЗМЕНИ НИВА НА PIPERACILLIN (mcg/ml)

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

ПЛАЗМЕНИ НИВА НА TAZOBACTAM (mcg/ml)

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

**В края на 5-минутната инфузия

ТАБЛИЦА 2

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

ПЛАЗМЕНИ НИВА НА PIPERACILLIN(mcg/ml)

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

ПЛАЗМЕНИ НИВА НА TAZOBACTAM (mcg/ml)

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

** В края на 30-минутната инфузия

Установено е по-високо (приблизително с 28%) от пропорционалното нарастване на



плазмените нива на piperacillin/tazobactam с повишаване на дозата от 2 g piperacillin /250 mg tazobactam до 4 g piperacillin/500 mg tazobactam.

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

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

Биотрансформация

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

Елиминиране

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

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

Нарушена бъбречна функция

Плазменият полуживот на piperacillin и tazobactam се удължава с понижаване на креатининовия клирънс. Удължаването е двукратно и съответно четирикратно по-високо за piperacillin и tazobactam при креатининов клирънс под 20 ml/min в сравнение със стойностите при пациенти с нормална бъбречна функция. При креатининов клирънс под 40 ml/min се препоръчва коригиране на дозировката (виж раздел 4.2 Употреба при пациенти с бъбречна недостатъчност).

Хемодиализата елиминира от 30% до 50% от piperacillin/tazobactam и допълнително 5% дозата на tazobactam като негов метаболит. Перитонеалната диализа елиминира приблизително 6% от дозата на piperacillin и 21% от tazobactam, респективно, като до 18% от приетата доза tazobactam се елиминира като негов метаболит.

Относно корекция на дозировката при лица на хемодиализа вижте раздел 4.2 Употреба при пациенти с бъбречна недостатъчност.

Нарушена чернодробна функция

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Канцерогенност и мутагенност

Не са проведени дългосрочни проучвания върху животни



канцерогенността на двете лекарствени вещества, както и на комбинацията от тях. Лекарствените вещества piperacillin и tazobactam са изследвани обстойно за мутагенност.

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

Тератогенност

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

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ СВОЙСТВА

6.1 Списък на помощните вещества

Етилендиамин тетраоцетна киселина (ЕДТА) – 1 mg/флакон

Лимонена киселина – 144 mg/флакон

6.2 Несъвместимости

TAZOCIN не трябва да се смесва с други продукти в спринцовка или банка за инфузия, тъй като липсват данни за тяхната съвместимост.

При едновременна употреба на TAZOCIN с друг антибиотик лекарствените продукти трябва да се въвеждат по отделно, с изключение на аминогликозидните антибиотици, изброени в раздел 4.2. Комбинирано прилагане на TAZOCIN (с ЕДТА) с аминогликозиди, и раздел 6.6. Специални предпазни мерки при употреба на продукта.

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

Рингеровият разтвор с лактоза е съвместим с TAZOCIN (с ЕДТА).

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

6.3 Срок на годност

Две години.

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

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява под 25 °C.

За условията на съхранение на разтворения продукт, вж. т. 6.3. Срок на годност



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

Да се съхранява на места, недостъпни за деца.

6.5 Данни за опаковката

TAZOCIN се предлага в стъклени флакони с бутил-каучукови запушалки и алуминиеви/пластмасови предпазни капачки по 1 или 12 броя в опаковка. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при употреба на продукта

Инструкции за приготвяне и разреждане

Интравенозна употреба

Разтворете съдържанието на флакона със съответното количество разтворител посочено в таблицата. Използвайте един от съвместимите разтворители от дадения списък. Разклатете до пълно разтваряне на препарата. При постоянно разклащане, в повечето случаи разтварянето става между 5 и 10 мин. След разтварянето, TAZOCIN представлява светло-жълта до безцветна течност. Приготвения разтвор трябва да бъде изтеглен от флакона със спринцовка.

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

Подходящи разтворители

0,9% натриев хлорид за инжекции

Стерилна вода за инжекции***

Dextrose 5%

Рингеровият разтвор с лактоза (съвместим само с TAZOCIN (с ЕДТА), виж раздел 6.2. Несъвместимости)

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

Съвместими разтвори за разреждане

0,9% натриев хлорид за инжекции

Стерилна вода за инжекции***

Dextrose 5%

Dextran 6% in Saline

Рингеров разтвор с лактоза (съвместим само с TAZOCIN (с ЕДТА), виж раздел 6.2. Несъвместимости)

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

Смесването на бета-лактамните антибиотици с аминогликозиди ин-витро, може да доведе до значително понижение на активността на аминогликозидите. Въпреки това, се установи че in-vitro при специфични условия (виж раздел 4.2. Комбинирано прилагане на TAZOCIN (с ЕДТА) с аминогликозиди) в някои разтвори, TAZOCIN е съвместим с amikacin и gentamycin.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

Производител

Wyeth Lederle SPA,
Catania, Италия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

TAZOCIN 4,5 g – II-7853/25.07.2003
Регистрационен № 9800022

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

Януари 1998 / Юли 2003

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

2008 год.

