

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

1 ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Пиперацилин/Тазобактам Килу 4 g/0,5 g Прах за инфузионен разтвор
Piperacillin / Tazobactam Qilu 4 g / 0.5 g Powder for solution for infusion

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20230135
Разрешение №	62834
BG/МА/MP	26-06-2023
Одобрение №	

2 КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 4 g пиперацилин (piperacillin) (като пиперацилин натрий) и 0,5 g тазобактам (tazobactam) (като тазобактам натрий).

Помощно вещество с известно действие

9,39 mmol (216 mg) натрий на флакон

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3 ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор

Бял до почти бял прах.

4 КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Пиперацилин/Тазобактам Килу е показан за лечение на следните инфекции при възрастни, юноши и деца на възраст над 2 години (вж. точки 4.2 и 5.1):

Възрастни и юноши

- Тежка пневмония, включително болнично придобита и свързана с механична вентилация пневмония;
- Усложнени инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит)
- Усложнени интраабдоминални инфекции
- Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани (включително инфекции при диабетно стъпало)

Лечение на пациенти с бактериемия, свързана с или за която се подозира, че е свързана с някоя от изброените по-горе инфекции.

Пиперацилин/Тазобактам Килу може да се използва за лечение на неутропенични пациенти с треска, за която се предполага, че се дължи на бактериална инфекция.

Забележка: Употребата при бактериемия, причинена от широкоспектърни бета-лактамаза (ESBL) продуциращи *E. coli* и *K. pneumoniae* (нечувствителни към цефтриаксон), не се препоръчва при възрастни пациенти, виж точка 5.1.



Деца на възраст от 2 до 12 години

- Усложнени интраабдоминални инфекции

Пиперацилин/Тазобактам Килу може да се използва за лечение на неутропенични деца с треска, за която се предполага, че се дължи на бактериална инфекция.

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозировката и честотата на прилагане на Пиперацилин/Тазобактам Килу зависят от тежестта и локализацията на инфекцията и очакваните патогени.

Възрастни и юноши

Инфекции

Обичайната доза е 4 g пиперацилин/ 0,5 g тазобактам прилагана на всеки 8 часа.

При нозокомиална пневмония и бактериални инфекции при неутропенични пациенти препоръчителната доза е 4 g пиперацилин/0,5 g тазобактам прилагана на всеки 6 часа. Тази терапевтична схема може да се прилага и при пациенти с други особено тежки инфекции.

Следната таблица обобщава честотата на лечение и препоръчителната доза за възрастни и юноши по показание или състояние:

Честота на лечение	Пиперацилин/тазобактам 4 g/0,5 g
На всеки 6 часа	Тежка пневмония
	Неутропенични възрастни с повишена температура, за която се предполага, че се дължи на бактериална инфекция
На всеки 8 часа	Усложнени инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит)
	Усложнени интраабдоминални инфекции
	Инфекции на кожата и меките тъкани (включително инфекции при диабетно стъпало)

Пациенти с бъбречно увреждане

Дозата за интравенозно приложение трябва да се коригира според степента на действителното бъбречно увреждане, както следва (всеки пациент трябва да се наблюдава внимателно за признаци на лекарствена токсичност; дозата на лекарствения продукт и интервалът на приложение трябва да се коригират съответно):

Креатининов клирънс (ml/min)	Пиперацилин/тазобактам (препоръчителна доза)
> 40	Не е необходима корекция на дозата



20-40	Препоръчителна максимална доза: 4 g/0,5 g на всеки 8 часа
< 20	Препоръчителна максимална доза: 4 g/0,5 g на всеки 12 часа

При пациенти на хемодиализа трябва да се прилага една допълнителна доза от 2 g/0,25 g пиперацилин/тазобактам след всеки период на диализа, тъй като при хемодиализата се отстраняват 30%-50% от пиперацилина за 4 часа.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст с нормална бъбречна функция или стойности на креатининовия клирънс над 40 ml/min.

Педиатрична популация (на възраст от 2 до 12 години)

Инфекции

Следната таблица обобщава честотата на лечение и дозата спрямо телесната маса за педиатрични пациенти на възраст от 2 до 12 години по показание или състояние:

Доза спрямо теглото и честота на лечение	Показание / състояние
80 mg пиперацилин / 10 mg тазобактам за kg телесно тегло / всеки 6 часа	Неутропенични деца с треска, за която се предполага, че се дължи на бактериални инфекции*
100 mg пиперацилин / 12,5 mg тазобактам за kg телесно тегло / всеки 8 часа	Усложнени интраабдоминални инфекции*

* Да не се превишава максимумът от 4 g/0,5 g на доза за 30 минути

Пациенти с бъбречно увреждане

Дозата за интравенозно приложение трябва да се коригира според степента на действителното бъбречно увреждане, както следва (всеки пациент трябва да се наблюдава внимателно за признаци на лекарствена токсичност; дозата на лекарствения продукт и интервалът на приложение трябва да се коригират съответно):

Креатининов клирънс (ml/min)	Пиперацилин/тазобактам (препоръчителна доза)
> 50	Не е необходима корекция на дозата.
≤ 50	70 mg пиперацилин/8,75 mg тазобактам/kg на всеки 8 часа.

При деца на хемодиализа трябва да се прилага една допълнителна доза от 40 mg пиперацилин/ 5 mg тазобактам/kg след всеки период на диализа.

Употреба при деца на възраст под 2-годишна възраст

Безопасността и ефикасността на пиперацилин/тазобактам при деца на възраст под 2 години не са установени.

Липсват данни от контролирани клинични проучвания.



Продължителност на лечението

Обичайната продължителност на лечението за повечето показания е в диапазона от 5 до 14 дни. Продължителността на лечението обаче трябва да се определя от тежестта на инфекцията, патогена (патогените) и клиничния и бактериологичния прогрес на пациента.

Начин на приложение

За интравенозно приложение след разтваряне/разреждане.

Пиперацилин/Тазобактам Килу 4 g/0,5 g се прилага чрез интравенозна инфузия (в продължение на 30 минути).

За указания относно разтварянето/разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое друго антибактериално средство от групата на пеницилините.

Анамнеза за остра, тежка алергична реакция към други бета-лактамни активни вещества (напр. цефалоспорин, монобактам или карбапенем).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При избора на пиперацилин/тазобактам за лечение на отделния пациент трябва да се вземе предвид умесността на употребата на широкоспектърен полусинтетичен пеницилин, като се вземат предвид фактори като тежестта на инфекцията и преобладаващата резистентност към други подходящи антибактериални средства.

Преди започване на лечение с пиперацилин/тазобактам трябва да се направи внимателно проучване относно предишни реакции на свръхчувствителност към пеницилини, други бета-лактамни средства (напр. цефалоспорин, монобактам или карбапенем) и други алергени. При пациенти, лекувани с пеницилини, включително пиперацилин/тазобактам, 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 антибиотика трябва да се преустанови и може да се наложи приложение на епинефрин и други спешни мерки.

Пиперацилин/тазобактам може да предизвика тежки кожни нежелани реакции като синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми, и остра генерализирана екзантематозна пустулоза (вж. точка 4.8). Ако пациентите развият кожен обрив, те трябва да бъдат внимателно наблюдавани и ако лезиите прогресират, приемът на пиперацилин/тазобактам трябва да бъде преустановен.

Индуциран от антибиотици псевдомембранозен колит може да се прояви чрез тежка персистираща диария, която може да бъде животозастрашаваща. Симптомите на псевдомембранозен колит може да се появят по време на или след антибактериалното лечение. В тези случаи приложението на пиперацилин/тазобактам трябва да се преустанови.

Лечението с пиперацилин/тазобактам може да доведе до поява на резистентни микроорганизми, които могат да причинят суперинфекции.



При някои пациенти, приемащи бета-лактамни антибиотици, е наблюдавано кървене. Тези реакции понякога са свързани с отклонения в коагулационните тестове като време на съсирване, тромбоцитна агрегация и протромбиново време, и се появяват по-често при пациенти с бъбречна недостатъчност. При поява на кървене антибиотичното лечение трябва да бъде преустановено и да бъдат предприети подходящи мерки.

Може да възникнат левкопения и неутропения, особено при продължително лечение, поради което трябва да се извършва периодична оценка на хематопоетичната функция.

Както и при лечението с други пеницилини, при прилагане на високи дози, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция, могат да настъпят неврологични усложнения под формата на конвулсии (гърчове) (вж. точка 4.8).

Хипокалиемия може да възникне при пациенти с ниски стойности на калия или при такива, които получават съпътстващи лекарствени продукти, които могат да понижат нивата на калия; при такива пациенти може да се препоръчат периодични изследвания на електролитите.

Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (ХЛХ)

Съобщени са случаи на ХЛХ при пациенти, лекувани с пиперацилин/тазобактам, често след лечение, продължило повече от 10 дни. ХЛХ е животозастрашаващ синдром на патологична имунна активация, характеризира се с клинични признаци и симптоми на прекомерно системно възпаление (напр. повишена температура, хепатоспленомегалия, хипертриглицеридемия, хипофибриногенемия, висок серумен феритин, цитопении и хемофагоцитоза). Пациентите, които развият ранни прояви на патологична имунна активация, трябва да бъдат подложени на оценка незабавно. Ако се установи диагноза ХЛХ, лечението с пиперацилин/тазобактам трябва да се преустанови.

Бъбречно увреждане

Поради потенциалната си нефротоксичност (вж. точка 4.8) пиперацилин/тазобактам трябва да се използва внимателно при пациенти с бъбречно увреждане или при пациенти на хемодиализа. Интравенозните дози и интервалите на приложение трябва да бъдат съобразени със степента на увреждане на бъбречната функция (вж. точка 4.2).

При вторичен анализ, използващ данни от голямо многоцентрово, рандомизирано, контролирано проучване, при което е изследвана скоростта на гломерулна филтрация (GFR) след прилагане на често използвани антибиотици при пациенти в критично състояние, употребата на пиперацилин/тазобактам е свързана с по-ниска степен на обратимо подобрене на GFR в сравнение с другите антибиотици. Този вторичен анализ заключава, че пиперацилин/тазобактам е причина за забавено бъбречно възстановяване при тези пациенти.

Комбинираната употреба на пиперацилин/тазобактам и ванкомицин може да бъде свързана с повишена честота на остро бъбречно увреждане (вж. точка 4.5).

Този лекарствен продукт съдържа 216 mg натрий на флакон, което се равнява на 10,8% от препоръчаната от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Недеполяриращи мускулни релаксанти

Пиперацилин, използван едновременно с векуроний, е свързан с удължаване на нервномускулната блокада на векуроний. Поради сходните им механизми на действие се очаква, че



невромускулната блокада, предизвикана от някои от недеполяризиращите мускулни релаксанти, може да бъде удължена в присъствието на пиперацилин.

Антикоагуланти

По време на едновременното прилагане на хепарин, перорални антикоагуланти и други вещества, които могат да повлияят на системата на кръвосъсирване, включително на тромбоцитната функция, трябва по-често да се правят коагулационни изследвания и да се редовно следят резултатите.

Метотрексат

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

Пробенецид

Както и при други пеницилини, едновременното приложение на пробенецид и пиперацилин/тазобактам води до по-дълъг полуживот и намален бъбречен клирънс както за пиперацилин, така и за тазобактам; пиковите плазмени концентрации на двете вещества обаче не се повлияват.

Аминогликозиди

Пиперацилин, самостоятелно или с тазобактам, не повлиява значително фармакокинетиката на тобрамицин при лица с нормална бъбречна функция и с леко или умерено бъбречно увреждане. Фармакокинетиката на пиперацилин, тазобактам и метаболит М1 също не се повлияват значително в резултат от прилагането на тобрамицин. Инактивиране на тобрамицин и гентамицин от пиперацилин се наблюдава при пациенти с тежко увреждане на бъбречната функция.

За информация, свързана с приложението на пиперацилин/тазобактам с аминогликозиди, моля, вижте точки 6.2 и 6.6.

Ванкомицин

Проучвания са установили повишена честота на остро бъбречно увреждане при пациенти, на които едновременно са прилагани пиперацилин/тазобактам и ванкомицин, в сравнение с приложение на ванкомицин като монотерапия (вж. точка 4.4). В някои от тези проучвания се съобщава, че взаимодействието е зависимо от дозата на ванкомицин. Не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия между пиперацилин/тазобактам и ванкомицин.

Ефекти върху лабораторните изследвания

Както при други пеницилини, неензимните методи за измерване на глюкозата в урината могат да доведат до фалшиво положителни резултати. Поради това, при лечение с пиперацилин/тазобактам, е необходимо ензимно измерване на глюкозата в урината.

Редица химични методи за измерване на съдържанието на протеини в урината могат да доведат до фалшиво положителни резултати. Методите, основаващи се на тест-ленти, не се повлияват.

Директният тест на Кумбс може да бъде положителен.

Тестовите *Platelia Aspergillus* EIA на Bio-Rad Laboratories могат да доведат до фалшиво положителни резултати при пациенти, получаващи пиперацилин/тазобактам.

Има съобщения за кръстосани реакции с не-*Aspergillus* полизахариди и полифурфурозиди с теста *Platelia Aspergillus* EIA на Bio-Rad Laboratories.



Положителни резултати от тестовете, изброени по-горе, при пациенти, получаващи пиперацилин/тазобактам, трябва да бъдат потвърдени с други диагностични методи.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на пиперацилин/тазобактам при бременни жени.

Проучвания при животни показват токсичност по отношение на развитието, но няма доказателства за тератогенност при дози, които са токсични за майката (вж. точка 5.3).

Пиперацилин и тазобактам преминават през плацентата. Пиперацилин/тазобактам трябва да се използва по време на бременност само ако е изрично показано, т.е. само ако очакваната полза превишава възможните рискове за бременната жена и плода.

Кърмене

Пиперацилин се екскретира в ниски концентрации в човешката кърма. Концентрациите на тазобактам в човешката кърма не са проучвани. Кърмещите жени трябва да бъдат лекувани само ако очакваната полза превишава възможните рискове за жената и детето.

Фертилитет

Проучване върху фертилитета при плъхове не показва ефект върху фертилитета и чифтосването след интраперитонеално приложение на тазобактам или комбинацията пиперацилин/тазобактам (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания относно ефекта върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваната нежелана реакция е диария (среща се при 1 пациент от 10).

Сред най-сериозните нежелани реакции псевдомембранозен колит и токсична епидермална некролиза се наблюдават при 1 до 10 пациенти на 10 000. От наличните понастоящем данни не може да бъде направена оценка на честотата на панцитопенията, анафилактичния шок и синдрома на Стивънс-Джонсън.

В следващата таблица нежеланите лекарствени реакции са изброени по системно-органни класове и предпочитан термин по MedDRA. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации		кандидозна инфекция*		псевдомембранозен колит	



Нарушения на кръвта и лимфната система		тромбоцитопения, анемия*	левкопения	агранулоцитоза	панцитопения*, неутропения, хемолитична анемия*, тромбоцитоза*, еозинофилия*
Нарушения на имунната система					анафилактоиден шок*, анафилактичен шок*, анафилактоидна реакция*, анафилактична реакция*, свръхчувствителност*
Нарушения на метаболизма и храненето			хипокалиемия		
Психични нарушения		безсъние			делириум*
Нарушения на нервната система		главоболие	припадъци*		
Съдови нарушения			хипотония, флебит, тромбофлебит, зачервяване		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				епистаксис	еозинофилна пневмония
Стомашно-чревни нарушения	диария	коремна болка, повръщане, запек, гадене, диспепсия		стоматит	
Хепатобилиарни нарушения					хепатит*, жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		обрив, сърбеж	еритема мултиформе*, уртикария, макулопапулозен обрив*	токсична епидермална некролиза*	синдром на Стивънс-Джонсън*, ексфолиативен дерматит, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)



					symptoms, DRESS)*, остра генерализирана екзантематозна пустулоза (ОГЕП)*, булезен дерматит, пурпура
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			артралгия, миалгия		
Нарушения на бъбреците и и пикочните пътища					бъбречна недостатъчност, тубулоинтерстициален нефрит*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		пирексия, реакция на мястото на инжектиране	втрисане		
Изследвания		повишени нива на аланин аминотрансфераза, повишени нива на аспартат аминотрансфераза, намален общ протеин, намален кръвен албумин положителен директен тест на Кумбс, повишени нива на креатинин в кръвта, повишени нива на алкална фосфатаза	понижени нива на глюкоза в кръвта, повишени нива на билирубин в кръвта удължено протромбиново време		удължено време на кървене, повишени нива на гама-глутамил-трансфераза



		в кръвта, повишени нива на урея в кръвта, удължено активирано парциално тромбоплас тиново време			
--	--	---	--	--	--

* Нежелана реакция установена в постмаркетингови данни.

Лечението с пиперацилин се свързва с повишена честота на фебрилни състояния и обриви при пациенти с кистозна фиброза.

Ефекти на антибиотиците, принадлежащи към класа на бета-лактамите

Бета-лактамните антибиотици, включително пиперацилин/тазобактам, могат да доведат до прояви на енцефалопатия и конвулсии (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване.

Контакти:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Има постмаркетингови съобщения за предозиране с пиперацилин/тазобактам. По-голямата част от наблюдаваните събития, включително гадене, повръщане и диария, са били съобщавани и при обичайната препоръчителна доза. Пациентите могат да изпитат нервно-мускулна възбудимост или конвулсии, ако се прилагат интравенозни дози, по-високи от препоръчаните (особено при наличие на бъбречна недостатъчност).

Лечение

В случай на предозиране лечението с пиперацилин/тазобактам трябва да се преустанови. Няма известен специфичен антидот.

Лечението трябва да бъде поддържащо и симптоматично в зависимост от клиничната картина на пациента.

Прекомерните серумни концентрации на пиперацилин или тазобактам могат да бъдат намалени чрез хемодиализа (вж. точка 4.4).



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антибактериални средства за системно приложение, комбинации на пеницилини, вкл. бета-лактамазни инхибитори;
АТС код: J01C R05

Механизъм на действие

Пиперацилин, широкоспектърен, полусинтетичен пеницилин, проявява бактерицидна активност чрез инхибиране както на синтеза на клетъчния септум, така и на клетъчната стена.

Тазобактам, бета-лактамаз, структурно сходен с пеницилините, е инхибитор на множество бета-лактамази, които често обуславят наличието на резистентност към пеницилини и цефалоспорини, но не инхибира AmpC ензимите или метало бета-лактамазите. Тазобактам разширява антибиотичния спектър на пиперацилин, за да обхваща и голям брой бактерии, продуциращи бета-лактамаза, които са придобили резистентност само към пиперацилин.

Фармакокинетично/фармакодинамични ефекти

Времето над минималната инхибираща концентрация ($T > \text{МИК}$) се счита за основен фармакодинамичен определящ фактор за ефикасността на пиперацилин.

Механизъм на резистентност

Двата основни механизма на резистентност към пиперацилин/тазобактам са:

- Инактивиране на пиперацилиновия компонент от бета-лактамазите, които не се инхибират от тазобактам: бета-лактамази от молекулен клас В, С и D. В допълнение тазобактам не осигурява защита срещу широкоспектърни бета-лактамази (ESBL) в ензимните групи от молекулен клас А и D.
- Промяна на пеницилин-свързващите протеини (PBPs), което води до намаляване на афинитета на пиперацилин към молекулярната мишена в бактериите.

Освен това измененията в пермеабилитета на бактериалната мембрана, както и експресията на ефлуксните помпи за редица лекарства, могат да причинят или да допринесат за бактериалната резистентност към пиперацилин/тазобактам, особено при грам-отрицателните бактерии.

Гранични стойности

Клинични критични гранични стойности на минималната инхибиторна концентрация (МИК) на EUCAST за пиперацилин/тазобактам (таблица на EUCAST с клинични критични гранични стойности версия 12.0, в сила от 01.01.2022). За целите на тестване на чувствителността, концентрацията на тазобактам се определя при 4 mg/l.

Патоген	Видово-зависими критични гранични стойности (S/R), mg/l на пиперацилин
<i>Enterobacterales</i> (преди <i>Enterobacteriaceae</i>)	8/8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<0,001/16 ¹
<i>Staphylococcus spp.</i>	- ²
<i>Enterococcus spp.</i>	- ³
<i>Streptococcus</i> групи А, В, С и	- ⁴



G	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	- ⁵
Стрептококи от групата Viridans	- ⁶
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25/0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	- ⁷
<i>Bacteroides spp.</i>	8/8
<i>Prevotella spp.</i>	0,5/0,5
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	0,5/0,5
<i>Clostridium perfringens</i>	0,5/0,5
<i>Cutibacterium acnes</i>	0,25/0,25
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	4/4
<i>Vibro spp.</i>	1/1
Невидово свързани (PK/PD) критични гранични стойности	8/16

1. Гранична стойност на МИК от $S \leq 0,001 \text{ mg/l}$ е произволна гранична стойност „извън скалата“ (съответстваща на гранична стойност на диаметъра на зоната „ $S \geq 50 \text{ mm}$ “), която категоризира организми от див тип (организми без фенотипно откриваеми механизми на резистентност към веществото) като „чувствителни, повишена експозиция“ (I). За тези комбинации организъм-вещество никога не се докладва „Възприемчив, стандартен режим на дозиране“ (S).

2. Повечето *S. aureus* продуцират пеницилиназа, а други са устойчиви на метицилин. Всеки от механизмите ги прави резистентни към бензилпеницилин, феноксиметилпеницилин, ампицилин, амоксицилин, пиперацилин и тикарцилин. Изолати, които са чувствителни към бензилпеницилин и цефокситин, могат да бъдат съобщени като чувствителни към всички пеницилини. Изолати, които са резистентни към бензилпеницилин, но чувствителни към цефокситин, са чувствителни към комбинации от β -лактамни β -лактамазни инхибитори, изоксазолилпеницилини (оксацилин, клоксацилин, диклоксацилин и флуклоксацилин) и нафцилин. За средства, прилагани перорално, трябва да се внимава да се постигне достатъчна експозиция на мястото на инфекцията. Изолати, които са резистентни към цефокситин, са резистентни към всички пеницилини. Повечето стафилококи продуцират пеницилиназа, а други са устойчиви на метицилин. Всеки от механизмите ги прави резистентни към бензилпеницилин, феноксиметилпеницилин, ампицилин, амоксицилин, пиперацилин и тикарцилин. Нито един от наличните понастоящем методи не може надеждно да открие продуциране на пеницилиназа при всички видове стафилококи, но метицилиновата резистентност може да бъде открита с цефокситин, както е описано. Чувствителни към ампицилин *S. saprophyticus* са *tecA*-отрицателни и чувствителни към ампицилин, амоксицилин и пиперацилин (със или без бета-лактамазен инхибитор).

3 От ампицилин може да се направи извод за чувствителността към ампицилин, амоксицилин и пиперацилин (със и без бета-лактамазен инхибитор). Резистентността към ампицилин е рядко срещана при *E. faecalis* (потвърдена чрез МИК), но често срещана при *E. faecium*.

4. Чувствителността на стрептококи от групи А, В, С и G към пеницилини се определя от чувствителността към бензилпеницилин (показания, различни от менингит), с изключение на феноксиметилпеницилин и изоксазолилпеницилини за стрептококи от група В. Добавянето на бета-лактамазен инхибитор не води до допълнителна клинична полза.

5. За изключване на механизмите на бета-лактамна резистентност се използва дисково-дифузионният скринингов тест с оксацилин 1 μg или МИК тест за бензилпеницилин. Когато скринингът е отрицателен (зона на инхибиране на оксацилин $\geq 20 \text{ mm}$ или МИК на бензилпеницилин $\leq 0,06 \text{ mg/l}$), всички бета-лактамни средства, за които са налични критични гранични стойности, включително тези със „Забележка“, могат да бъдат съобщени като



чувствителни без допълнително изследване, с изключение на цефаклор, който, ако бъде съобщен, трябва да се докладва като „чувствителен, повишена експозиция“ (I). *Streptococcus pneumoniae* не произвеждат бета-лактамаза. Добавянето на бета-лактамазен инхибитор не води до допълнителна клинична полза. Чувствителност, изведена от ампицилин (показания, различни от менингит).

6. Бензилпеницилин (МИК или дисково-дифузионен метод) може да се използва за скрининг за бета-лактамна резистентност при стрептококи от групата *viridans*. Изолати, категоризирани като отрицателни при скрининга, могат да бъдат съобщени като чувствителни към бета-лактамни средства, за които са листвани клинични гранични стойности (включително тези със „Забележка“). Изолати, категоризирани като положителни при скрининга, трябва да бъдат тествани за чувствителност към отделните средства или да бъдат съобщени като резистентни. За изолати с отрицателен скрининг с бензилпеницилин (зона на инхибиране ≥ 18 mm или МИК $\leq 0,25$ mg/l) чувствителността може да се изведе от бензилпеницилин или ампицилин. За изолати с положителен скрининг с бензилпеницилин (зона на инхибиране < 18 mm или МИК $> 0,25$ mg/l) чувствителността се извежда от ампицилин. Добавянето на бета-лактамазен инхибитор не води до допълнителна клинична полза.

7. Чувствителността може да бъде изведена от амоксицилин-клавулановата киселина.

Чувствителност

Разпространението на придобитата резистентност може да варира географски и във времето за определени видове и е желателно да се предостави локална информация за резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост трябва да се потърси експертен съвет, когато локалното разпространение на резистентността е такова, че ползата от лекарството при поне някои видове инфекции е под въпрос.

Групиране на съответните видове спрямо чувствителността към пиперацилин/тазобактам
ВИДОВЕ, КОИТО ОБИЧАЙНО СА ЧУВСТВИТЕЛНИ
<u>Аеробни грам-положителни микроорганизми</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (само изолати, чувствителни към ампицилин или пеницилин) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (само изолати, чувствителни към метицилин) <i>Staphylococcus spp.</i> , коагулаза отрицателни (само изолати, чувствителни към метицилин) <i>Streptococcus agalactiae</i> (стрептококи група B)† <i>Streptococcus pyogenes</i> (стрептококи група A)†
<u>Аеробни грам-отрицателни микроорганизми</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Анаеробни грам-положителни микроорганизми</u> <i>Clostridioides spp.</i> <i>Eubacterium spp.</i> Анаеробни грам-положителни коки††
<u>Анаеробни грам-отрицателни микроорганизми</u> Група <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Porphyromonas spp.</i>



Prevotella spp.

ВИДОВЕ, ПРИ КОИТО ПРИДОБИТАТА РЕЗИСТЕНТНОСТ МОЖЕ ДА Е ПРОБЛЕМ

Аеробни грам-положителни микроорганизми

Enterococcus faecium
Streptococcus pneumoniae†
Streptococcus viridans group†

Аеробни грам-отрицателни микроорганизми

Acinetobacter baumannii
Citrobacter freundii
Enterobacter species
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus vulgaris
Providencia ssp.
Pseudomonas aeruginosa
Serratia spp.

МИКРООРГАНИЗМИ С ВРОДЕНА РЕЗИСТЕНТНОСТ

Аеробни грам-положителни микроорганизми

Corynebacterium jeikeium

Аеробни грам-отрицателни микроорганизми

Burkholderia cepacia
Legionella spp.
Ochrobactrum anthropi
Stenotrophomonas maltophilia

Други микроорганизми

Chlamydophila pneumoniae
Mycoplasma pneumoniae

† Стрептококите не са бактерии, произвеждащи β-лактамаза; резистентността при тези организми се дължи на промени в пеницилин-свързващите протеини (PBPs) и следователно чувствителните изолати са чувствителни само към пиперацилин. Няма съобщения за резистентност към пеницилин при *S. pyogenes*.

†† Включително *Anaerococcus*, *Finegoldia*, *Parvimonas*, *Peptoniphilus* и *Peptostreptococcus spp.*

Изпитване MERINO (инфекции на кръвта, причинени от продуценти на ESBL)

В проспективно, неинфериорно, паралелногрупово, публикувано рандомизирано клинично изпитване, окончателното (т.е. въз основа на потвърдена *in vitro* чувствителност) лечение с пиперацилин/тазобактам, в сравнение с меропенем, не води до неинфериорна 30-дневна смъртност при възрастни пациенти с нечувствителни към цефтриаксон инфекции с *E. coli* или *K. pneumoniae* на кръвта.

Общо 23 от 187 пациенти (12,3%), рандомизирани да получават пиперацилин/тазобактам, постигат първичен резултат по отношение на смъртността на 30-ия ден в сравнение със 7 от 191 (3,7%), рандомизирани да получават меропенем (разлика в риска, 8,6% [едностранен 97,5% CI -∞ до 14,5%]; P = 0,90 за неинфериорност). Разликата не е достигнала границата на неинфериорност от 5%.

Ефектите са сходни при анализ на популацията по протокол, като 18 от 170 пациенти (10,6%) постигат първичен резултат в групата на пиперацилин/тазобактам в сравнение със 7 от 186 (3,8%) в групата на меропенем (разлика в риска, 6,8% [едностранен 97,5% CI -∞ до 12,8%]; P = 0,76 за неинфериорност).



Клинично и микробиологично повлияване (вторични резултати) до ден 4 се наблюдава при 121 от 177 пациенти (68,4%) в групата на пиперацилин/тазобактам в сравнение със 138 от 185 (74,6%), рандомизирани да получават меропенем (разлика в риска, 6,2% [95% CI -15,5 до 3,1%]; $P = 0,19$). За вторичните резултати статистическите тестове са двустранни, като $P < 0,05$ се счита за значимо.

В това проучване е открит дисбаланс на смъртността между проучваните групи. Предполага се, че смъртните случаи, настъпили в групата на пиперацилин/тазобактам, са свързани по-скоро с основните заболявания, отколкото със съпътстващата инфекция.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Пиковите концентрации на пиперацилин и тазобактам след 4 g/0,5 g, приложени чрез 30-минутна интравенозна инфузия, са съответно 298 $\mu\text{g/ml}$ и 34 $\mu\text{g/ml}$.

Разпределение

Както пиперацилин, така и тазобактам се свързват приблизително 30% с плазмените протеини. Свързването на пиперацилин или тазобактам с протеините не се повлиява от взаимното им присъствие. Степента на свързване с протеините на метаболита на тазобактам е пренебрежима.

Пиперацилин/тазобактам се разпределят в значителна степен в тъканите и телесните течности, включително чревната лигавица, жлъчния мехур, белите дробове, жлъчката и костите. Средните тъканни концентрации обикновено са между 50 и 100% от плазмените. Както и при другите пеницилини, разпределението в гръбначно-мозъчната течност е ниско при пациенти с невъзпалени менинги.

Биотрансформация

Пиперацилин се метаболизира до слабо микробиологично активния дезетил метаболит. Тазобактам се метаболизира до един метаболит, който е неактивен в микробиологично отношение.

Елиминиране

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

Пиперацилин се екскретира бързо в непроменен вид като в урината се откриват 68% от приложената доза. Тазобактам 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.

Пиперацилин, тазобактам и дезетил пиперацилин се отделят и в жлъчката.

При здрави лица плазменият полуживот на пиперацилин/тазобактам, след приложение на еднократни или многократни дози, се движи в рамките на 0,7 до 1,2 часа. Тези стойности не се влияят от големината на дозата или продължителността на инфузията. Елиминационният полуживот на пиперацилин и тазобактам се увеличава с намаляването на бъбречния клирънс.

Няма значими промени във фармакокинетиката на пиперацилин, под влияние на тазобактам. Пиперацилин в малка степен понижава клирънса на тазобактам.

Специални популации

Полуживотът на пиперацилин и тазобактам се повишава приблизително съответно 40% и 10% при пациенти с чернодробна цироза в сравнение със здрави хора.



Полуживотът на пиперацилин и тазобактам се удължава с намаляване на креатининовия клирънс. Удължаването е двукратно и четирикратно по-високо за съответно пиперацилин и тазобактам при креатининов клирънс под 20 ml/min в сравнение със стойностите при пациенти с нормална бъбречна функция.

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

Педиатрична популация

При популационен фармакокинетичен анализ установеният клирънс при пациенти на възраст от 9 месеца до

12 години е сравним с този при възрастни с популационна средна стойност (SE) от 5,64 (0,34) ml/min/kg. Клирънсът на пиперацилин при педиатрични пациенти на възраст от 2 до 9 месеца е оценен на 80%. Средната стойност (SE) в популацията на обема на разпределение на пиперацилин е 0,243 (0,011) l/kg и не зависи от възрастта.

Пациенти в старческа възраст

Средният плазмен полуживот на пиперацилин и тазобактам е съответно 32% и 55% по-дълъг при пациенти в старческа възраст в сравнение с по-млади пациенти. Тази разлика може да се дължи на възрастови промени в креатининовия клирънс.

Раса

Не е наблюдавана разлика във фармакокинетиката на пиперацилин или тазобактам при здрави доброволци от азиатски тип (n=9) и кавказки тип (n=9), получавали еднократни дози от 4 g/0,5 g.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане и генотоксичност. Не са провеждани проучвания за карциногенност с пиперацилин/тазобактам.

Проучване на фертилитета и общата репродуктивност при плъхове, използващо интраперитонеално приложение на тазобактам или комбинацията пиперацилин/тазобактам, съобщава за намаляване на размера на потомството и увеличаване на броя на фетусите със забавяне на осификацията и промени в ребрата, едновременно с токсичност за майката. Фертилитетът при първото поколение и ембрионалното развитие при второто поколение не са нарушени.

Проучвания на тератогенността с интравенозно приложение на тазобактам или комбинацията пиперацилин/тазобактам в дозировки, токсични за майката, при мишки и плъхове, има като резултат слабо понижаване в теглото на фетусите, без да са налице тератогенни ефекти.

Пери/постнаталното развитие е било увредено (понижено тегло на новородените, по-голям брой мъртвородени, повишена смъртност в потомството), едновременно с токсичност при майката, в резултат от интраперитонеално приложение на тазобактам или комбинацията пиперацилин/тазобактам при плъховете.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Няма.



6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

Когато Пиперацилин/Тазобактам Килу се използва едновременно с друг антибиотик (напр. аминогликозиди), веществата трябва да се прилагат поотделно. Смесването на бета-лактамни антибиотици с аминогликозид *in vitro* може да доведе до значително инактивиране на аминогликозида.

Пиперацилин/Тазобактам Килу не трябва да се смесва с други вещества в спринцовка или инфузионна банка, тъй като не е установена съвместимост.

Поради химическа нестабилност Пиперацилин/Тазобактам Килу не трябва да се използва в разтвори, съдържащи само натриев бикарбонат.

Пиперацилин/Тазобактам Килу не е съвместим с разтвор на Рингер лактат, разтвор на Рингер ацетат, разтвор на Рингер ацетат/малат и разтвор на Хартман.

Пиперацилин/Тазобактам Килу не трябва да се добавя към кръвни продукти или албуминови хидролизати.

6.3 Срок на годност

2 години

Приготвен разтвор във флакон

Доказана е химична и физична стабилност за употреба до 48 часа, когато се съхранява в хладилник при 2-8°C, и до 5 часа, когато се съхранява при 20-25°C, когато за разтваряне се използва един от съвместимите разтворители (вж. точка 6.6).

Разреден инфузионен разтвор

Доказана е химична и физична стабилност за употреба до 48 часа, когато се съхранява в хладилник при 2-8°C, и до 6 часа, когато се съхранява при 20-25°C, когато за разреждане се използва един от съвместимите разтворители при предложения обем на разреждане (вж. точка 6.6).

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение до употребата му са отговорност на потребителя и нормално не би трябвало да превишават 24 часа при 2-8 °C, освен ако разтварянето/разреждането (и т.н.) не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специално условие за съхранение.

За условията на съхранение след разтваряне и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката



Стъклен флакон с вместимост 50 ml със бромбутилови гумени запушалки и комбинирана капачка от алуминий и пластмаса.

Опаковки: 1, 5, 10, 12, 25 или 50 флакона в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

Приготвяне на инфузионния разтвор

Прахът от всеки флакон трябва да се разтвори с обема разтворител, посочен в таблицата по-долу, като се използва един от съвместимите разтворители за разтваряне. Да се разклати до пълно разтваряне на продукта. При постоянно разклащане, в повечето случаи разтварянето става в рамките на 5 до 10 минути (за подробни указания и начин на работа вижте по-долу).

Съдържание на флакона	Обем на разтворителя*, който да се добави към флакона	Приблизителна концентрация след разтваряне
4 g/ 0,5 g (4 g пиперацилин и 0,5 g тазобактам)	20 ml	193,2 mg/ml (съдържащи 171,7 mg/ml пиперацилин и 21,5 mg/ml тазобактам)

* Съвместими разтворители за разтваряне:

- Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор
- Стерилна вода за инжекции⁽¹⁾
- Глюкоза 50 mg/ml (5 %) инфузионен разтвор

⁽¹⁾ Максималният препоръчителен обем стерилна вода за инжекции на доза е 50 ml.

Приготвеният разтвор трябва да бъде изтеглен от флакона със спринцовка. При разтваряне според указанията, съдържанието на флакона, изтеглено със спринцовка, съдържа обявеното количество пиперацилин и тазобактам.

Приготвеният разтвор може да се разреди допълнително до желания обем (напр. 50 ml до 150 ml) с един от следните съвместими разтворители:

- Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор
- Глюкоза 50 mg/ml (5 %) инфузионен разтвор
- Декстран 60 mg/ml (6 %) в натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор

Едновременно приложение с аминогликозиди

Поради *in vitro* инактивиране на аминогликозидите от бета-лактамните антибиотици, препоръчва отделно прилагане на Пиперацилин/Газобактам Килу и аминогликозиди. Пиперацилин/Газобактам Килу и аминогликозидът трябва да се разтварят и разреждат поотделно, когато е показана едновременна терапия с аминогликозиди.



Вижте точка 6.2 за несъвместимостите.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Само за еднократно приложение. Изхвърлете неизползвания разтвор.

7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

QILU PHARMA SPAIN S.L., Paseo de la Castellana 40, planta 8, 28046 - Madrid, Испания

8 НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. №

9 ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

<{ДД/ММ/ГГГГ}>

10 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

<{ММ/ГГГГ}>

