МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТАЦИЛЛИН Дж

Регистрационный номер: ЛСР-002493/10

Торговое наименование: Тациллин Дж

Международное непатентованное или группировочное наименование:

Пиперациллин + [Тазобактам]

Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для инфузий

Состав

на 1 флакон содержит:

	Дозировка	
	2 г + 0,25 г	4 г + 0,5 г
Действующие вещества:		
Пиперациллин натрия	2,0849 г	4,1699 г
эквивалентно пиперациллину	2,000 г	4,000 г
Тазобактам натрия	0,2683 г	0,5366 г
эквивалентно тазобактаму	0,250 г	0,500 г

Описание: белый или почти белый порошок.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик-пенициллин полусинтетический + бета-лактамаз ингибитор.

Код АТХ: J01CR05.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Тациллин Дж (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, пиперациллин и тазобактам сочетают в себе свойства антибактериального препарата широкого спектра действия и ингибитора β-лактамазы.

Пиперациллин проявляет бактерицидную активность, которая является результатом

124823

ингибирования образования перегородки для деления клеток и синтеза клеточной стенки.

Пиперациллин и другие β-лактамные антибиотики блокируют терминальную стадию транспептидации биосинтеза пептидогликанов клеточной стенки у чувствительных микроорганизмов 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, цефалоспориназ 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 цефалоспориназ 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 него демонстрирует зависимую во времени бактерицидную активность в отношении чувствительных микроорганизмов.

Механизмы развития резистентности

Существуют три основных механизма развития резистентности к β-лактамным антибактериальным препаратам: изменения целевых 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 основным механизмом резистентности к β-лактамным

124823

антибактериальным препаратам, в том числе и 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*, а также у *Streptococcus spp.* группы *Viridans.* Резистентность, обусловленная изменениями ПСБ, также развивается у грамотрицательных штаммов со сложными питательными потребностями, таких как *Haemophlus 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.

Спектр антибактериальной активности:

Комбинация пиперациллина и тазобактама 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 baumanii

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:

124823

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

Staphylococcus epidermidis (только метициллин-чувствительные штаммы)

*Streptococcus agalactiae**

*Staphylococcus pneumonia** (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:

Cloridium perfrigens

Грамотрицательные анаэробы:

Bacteroides distasonis

Prevotella melaninogenica

*- не продуцируют β-лактамазы и в связи с этим являются чувствительными только к пиперациллину.

Фармакокинетика

Средние значения концентрации пиперациллина и тазобактама в плазме в равновесном состоянии представлены в таблицах 1-2. 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 1

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

124823

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

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 2

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

Концентрации пиперациллина в плазме (мкг/мл)

Доза пиперациллина/тазобактама	30* мин	1 ч	1,5ч	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

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 (приблизительно на 28 %) концентрации пиперациллина и тазобактама.

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

Пиперациллин и тазобактам широко распределяются в тканях и жидкостях организма, в том числе, в слизистой оболочке кишечника, желчном пузыре, легких, желчи, женских половых органах (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.

Выведение

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 неизмененном виде, а оставшееся количество в виде метаболитов. Пиперациллин, тазобактам и дезэтилпиперациллин также экскретируются с желчью.

После введения однократной и повторных доз препарата здоровым испытуемым период полувыведения пиперациллина и тазобактама из плазмы составлял 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.

Нарушение функции почек

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

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.

Нарушение функции печени

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

Показания к применению

Лечение 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);

124823

- 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).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к пиперациллину, тазобактаму, бета-лактамным препаратам (в том числе, к пенициллинам, цефалоспоринам), другим компонентам препарата или к ингибиторам бета-лактамаз.

Детский возраст до 2 лет.

С осторожностью

Тяжелые кровотечения (в том числе, в анамнезе), муковисцидоз (повышенный риск развития гипертермии и кожной сыпи), псевдомембранозный энтероколит, детский возраст, беременность, период лактации.

Почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 20 мл/мин).

Пациенты, находящиеся на гемодиализе.

Совместное применение высоких доз антикоагулянтов.

Гипокалиемия.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность. Нет достаточных данных о применении комбинации пиперациллина/тазобактама или обоих препаратов отдельно у беременных женщин. Пиперациллин и тазобактам проникают через плацентарный барьер. Беременным женщинам препарат можно назначать лишь в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превосходит возможный риск для плода.

Грудное вскармливание. Пиперациллин в низких концентрациях секретируется с грудным молоком; выделение тазобактама в молоко не изучено. В период грудного вскармливания

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 следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Тациллин Дж применяют внутривенно капельно в течение не менее 20-30 минут.

Дозы препарата и продолжительность лечения определяются тяжестью инфекционного процесса и динамикой клинических и бактериологических показателей.

Взрослые и дети старше 12 лет 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.

Дети в возрасте от 2 до 12 лет

При нейтропении:

У детей с нормальной функцией почек и массой тела менее 50 кг с лихорадкой, возникшей на фоне нейтропении, доза препарата 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 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 препарата 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, 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.

Нарушение функции почек

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

124823

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

Клиренс креатинина (мл/мин)	Рекомендуемые дозы пиперациллина/тазобактама
>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 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 назначать одну дополнительную дозу 2 г/0,25 г пиперациллина/тазобактама после каждого сеанса диализа.

Дети в возрасте от 2 до 12 лет с почечной недостаточностью

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

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

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

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

Нарушение функции печени

Коррекции дозы при нарушении функции печени не требуется.

Пожилые пациенты

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

Рекомендации по приготовлению раствора

Тациллин Дж применяется только для внутривенного введения!

124823

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.

Дозировка/флакон (пиперациллин/тазобактам)	Необходимый объем растворителя
2,25 г (2 г/0,25 г)	10 мл
4,50 г (4 г/0,5 г)	20 мл

Растворители, применяемые для растворения препарата, совместимые с препаратом:

- 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 ниже перечисленных совместимых растворителей:

- 0,9 % раствор натрия хлорида;
- стерильная вода для инъекций (максимально рекомендованный объем - 50 мл);
- 5 % раствор декстрозы;
- 6 % солевой раствор декстрана;
- раствор Хартмана;
- Рингера ацетат;
- Рингера ацетат/малат;
- раствор Рингера лактат.

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

Побочное действие

В таблице перечислены побочные эффекты, классифицированные по частоте в соответствии с категориями CIOMS (Совет международных медицинских научных организаций):

Очень часто:	≥10 %
Часто:	≥ 1 % и ≤ 10 %
Нечасто:	≥ 0,1 % и ≤ 1 %
Редко:	≥ 0,01 % и ≤ 0,1 %
Очень редко:	< 0,01 %

124823

Частота неизвестна: невозможно оценить частоту встречаемости явления.

Суперинфекции	Часто	Кандидоз*
	Редко	Псевдомембранозный колит
Органы кроветворения	Часто	Тромбоцитопения, анемия*
	Нечасто	Лейкопения
	Редко	Агранулоцитоз
	Частота неизвестна	Панцитопения*, нейтропения, гемолитическая анемия*, эозинофилия*, тромбоцитоз*
Иммунная система	Частота неизвестна	Анафилактоидный шок*, анафилактический шок*, анафилактоидная реакция*, анафилактическая реакция*, гиперчувствительность*
Обмен веществ	Нечасто	Гипокалиемия
Нарушения психики	Часто	Бессонница
	Частота неизвестна	Делирий*
Нервная система	Часто	Головная боль
	Редко	Судороги
Сердечно-сосудистая система	Нечасто	Снижение артериального давления, флебит, тромбофлебит, «приливы» крови к коже лица
Дыхательная система, органы грудной клетки и средостения	Редко	Носовое кровотечение
	Частота неизвестна	Эозинофильная пневмония
Желудочно-кишечный тракт	Очень часто	Диарея
	Часто	Боль в животе, рвота, запор, тошнота, диспепсия
	Редко	Стоматит
Гепатобилиарная система	Частота неизвестна	Гепатит*, желтуха
Кожа и подкожная клетчатка	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
Костно- мышечная система	Нечасто	Артралгия, миалгия
Почки и мочевыводящая система	Частота неизвестна	Почечная недостаточность, тубулоинтерстициальный нефрит*
Лабораторные показатели	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 неизвестно	Увеличение времени кровотечения, повышение активности гаммаглутамилтрансферазы
Прочие	Часто	Повышение температуры тела, местные реакции (покраснение, уплотнение в месте введения)
	Нечасто	Озноб

* побочные эффекты, выявленные в ходе пострегистрационных исследований.

Передозировка

Симптомами передозировки являются тошнота, рвота, диарея, повышенная нейромышечная возбудимость и судороги. В зависимости от клинических проявлений назначается симптоматическое лечение. Для снижения высоких концентраций пиперациллина или тазобактама в сыворотке может быть назначен гемодиализ.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Совместное применение препарата 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 пипераллицином/тазобактамом совместно с ванкомицином. (см. раздел «Особые указания»). 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 фармакокинетичсского взаимодействия между пиперациллином+[тазобактам] и ванкомицином.

Пиперациллин, в том числе и при совместном применении с тазобактамом, не оказывал

124823

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 препарата Тациллин Дж 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 препаратом Тациллин Дж 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 препарата Тациллин Дж 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 препарат Тациллин Дж, возможны ложноположительные результаты теста на галактоманнан, производимого тест-системами компании Био-Рад *(Platalia Aspergillus ИФА).* Сообщалось о перекрестных реакциях с неаспергиллезными полисахаридами и иолифуранозами 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.

Совместное применение с аминогликозидами

При смешивании растворов препарата Тациллин Дж и аминогликозидов возможна их инактивация, поэтому эти препараты рекомендуется вводить раздельно. В ситуациях, когда предпочтительно совместное применение, растворы препарата Тациллин Дж и аминогликозидов должны готовиться раздельно. Для введения нужно использовать только V-образный катетер. При соблюдении всех вышеперечисленных условий, препарат можно вводить с помощью V-образного катетера только с указанными в таблице аминогликозидами:

Аминогликозид	Тациллин Дж, доза	Тациллин Дж, объем растворителя (мл)	Аминогликозид концентрация (мг/мл)	Совместимый растворитель
Амикацин	2 г+ 0,25 г, 4 г + 0,5 г	50, 150	1,75 – 7,5	0,9 % раствор натрия хлорида или 5 % раствор декстрозы
Гентамицин	2 г+ 0.25 г, 4 г + 0,5 г	50, 150	0,7 - 3,32	0,9 % раствор натрия хлорида или 5 % раствор декстрозы

Доза аминогликозида зависит от веса, характера инфекции (серьезная или жизнеугрожающая) и функции почек (клиренс креатинина).

Особые указания

Перед началом лечения следует подробно опросить пациента, чтобы выявить возможные реакции повышенной чувствительности в анамнезе, в том числе, связанные с пенициллинами или цефалоспоринами. Тяжелые аллергические реакции с большей вероятностью могут развиться 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.

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 Тациллин Дж и назначить соответствующую терапию (например, ванкомицин, метронидазол перорально). Препараты, ингибирующие перистальтику, противопоказаны.

При лечении препаратом Тациллин Дж, 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

124823

потенциальной нефротоксичности (см. раздел «Побочное действие»). Дозу и частоту введения следует скорректировать с учетом степени нарушения функции почек (см. подраздел «Рекомендуемые дозы препарата для взрослых и детей (масса тела >50 кг) при почечной недостаточности» раздела «Способ применения и дозы»).

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 пациентов 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 «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

В ряде случаев (чаще всего у пациентов с почечной недостаточностью) вероятно появление повышенной кровоточивости и сопутствующего изменения лабораторных показателей системы свертывания крови (времени свертывания 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 Тациллин Дж. 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 Тациллин Дж возможно развитие неврологических осложнений, проявляющихся судорогами. Данные реакции чаще всего отмечаются при применении препарата в высоких дозах, особенно у пациентов с нарушениями функции почек.

Данный препарат содержит 2,00 мЭкв. (45,9 мг) натрия на грамм препарата, что может привести к общему увеличению поступления натрия в организм пациента. У пациентов с гипокалиемией или принимающих препараты, которые способствуют выведению калия, в период лечения препаратом Тациллин Дж может развиться гипокалиемия (необходимо регулярно проверять содержание электролитов в сыворотке крови).

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследования влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и

124823

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.

Форма выпуска

Порошок для приготовления раствора для инфузий, 2 г + 0,25 г, 4 г + 0,5 г.

По 2,25 г или 4,5 г смеси действующих веществ во флакон из бесцветного стекла I гидролитического класса, укупоренный резиновой пробкой, обжатой алюминиевым колпачком, с предохранительным пластиковым колпачком или без колпачка.

Растворитель: вода для инъекций (РУ № ЛП-002377) по 5,0 мл или 10,0 мл в ампулу бесцветного нейтрального стекла или из полиэтилена низкой плотности с линией разлома.

Дозировка 2,25 г: По 1 флакону с препаратом и по 1 ампуле по 10,0 мл или 2 ампулы по 5,0 мл с растворителем или без растворителя на пластиковый поддон или без поддона вместе с инструкцией по применению в картонную пачку с разделительными перегородками или без них.

Дозировка 4,5 г: По 1 флакону с препаратом и по 2 ампулы по 10 мл или 4 ампулы по 5,0 мл с растворителем или без растворителя на пластиковый поддон или без поддона вместе с инструкцией по применению в картонную пачку с разделительными перегородками или без них.

Для стационаров:

Дозировка 2,25 г: По 10, 12, 25, 48 или 100 флаконов и соответственно по 10, 12, 25, 48 или 100 ампул по 10,0 мл или 20, 24, 50, 96 или 200 ампул по 5,0 мл с растворителем или без растворителя вместе с инструкциями по применению в количестве, равном числу флаконов, в картонную коробку с разделительными перегородками или без них.

Дозировка 4,5 г: По 10, 12, 25, 48 или 100 флаконов и соответственно по 20, 24, 50, 96 или 200 ампул по 10,0 мл или 40, 48, 100, 192 или 400 ампул по 5,0 мл с растворителем или без растворителя вместе с инструкциями по применению в количестве, равном числу флаконов, в картонную коробку с разделительными перегородками или без них.

Упаковка «in bulk» для последующей упаковки на ООО «Рузфарма».

20, 100, 500 или 1000 флаконов упаковывают в короба из трехслойного гофрокартона.

По 4 или 10 таких короба помещают в картонную коробку из семислойного гофрокартона.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

124823

Срок годности

3 года.

Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

1. Джодас Экспоим Пвт. Лтд., Индия

   Альпа Лабораториз Лтд., 33/2, А.Б. Роуд, Пигдамбер, Индор, (М.П.) 453446, Индия
2. ООО «Рузфарма», Россия

   143132, Московская обл., Рузский район, г.п. Тучково, ул. Комсомольская, д.12, стр.1

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Джодас Экспоим», Россия.

140202, Московская обл., Воскресенский р-он, г. Воскресенск, ул. Московская, д. 45м, офис 4.

Телефон: (499) 503-01-92

E-mail: info@jodas.ru

Директор по экономике
ООО «Джодас Экспоим» Джиоти Лумба

ФГБУ НЦЭСМП МЗ РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 3

124823