МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

128521

ТАЗОЦИН®

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

Вайет Ледерле С.р.л., Италия

Изменение № 4

Дата внесения Изменения «____» 041220 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА *Механизм действия* Тазоцин® (стерильный пиперациллин и тазобактам) представляет собой антибактериальный комбинированный препарат, состоящий	**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА** *Механизм действия* Тазоцин® (стерильный пиперациллин и тазобактам) представляет собой антибактериальный комбинированный препарат, состоящий

ЦИС-0722-041220

из полусинтетического антибиотика пиперациллина натрия и ингибитора ß-лактамазы тазобактама натрия, предназначенный для внутривенного введения. Таким образом, тазобактам и пиперациллин сочетают в себе свойства антибактериального препарата широкого спектра действия и ингибитора β-лактамазы. Пиперациллин проявляет бактерицидную активность, которая является результатом ингибирования образования перегородки при делении клеток и синтеза клеточной стенки. Пиперациллин и другие β-лактамные антибиотики блокируют терминальную стадию транспептидации биосинтеза пептидогликанов клеточной стенки у чувствительных 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	из полусинтетического антибиотика пиперациллина натрия и ингибитора β-лактамазы тазобактама натрия, предназначенный для внутривенного введения. Таким образом, тазобактам и пиперациллин сочетают в себе свойства антибактериального препарата широкого спектра действия и ингибитора β-лактамазы. Пиперациллин проявляет бактерицидную активность, которая является результатом ингибирования образования перегородки при делении клеток и синтеза клеточной стенки. Пиперациллин и другие β-лактамные антибиотики блокируют терминальную стадию транспептидации биосинтеза пептидогликанов клеточной стенки у чувствительных бактерий посредством взаимодействия с пенициллинсвязывающими белками (ПСБ) – бактериальными ферментами, которые осуществляют данную реакцию. В экспериментах in vitro пиперациллин проявляет активность в отношении различных грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий. Пиперациллин обладает сниженной активностью в отношении бактерий, обладающих определенными ферментами семейства β-лактамаз, которые химически инактивируют пиперациллин и другие β-лактамные антибиотики. Тазобактам, который обладает собственной очень низкой антибактериальной активностью в связи с низкой аффинностью к ПСБ, способствует восстановлению или усилению

128521

128521

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. Также, как и другие β-лактамные антибиотики, пиперациллин в комбинации с тазобактамом или без такового демонстрирует зависимую во времени бактерицидную активность в отношении чувствительных микроорганизмов. *Механизмы развития резистентности:*	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 такового демонстрирует зависимую во времени бактерицидную активность в отношении чувствительных микроорганизмов. *Механизмы развития резистентности:*

П N009976-041220

Существует три основных механизма развития резистентности к β-лактамным антибактериальным препаратам: изменения целевых пенициллинсвязывающих белков (ПСБ), приводящие к снижению сродства к антибиотикам; разрушение антибиотиков бактериальными β-лактамазами, а также низкая внутриклеточная концентрация антибиотиков в связи со снижением их захвата либо активным транспортом антибиотиков из клеток. У грамположительных бактерий основным механизмом резистентности к β-лактамным антибактериальным препаратам, в том числе к тазобактаму и пиперациллину, является изменение ПСБ. Этот механизм лежит в основе устойчивости к метициллину, развивающейся у стафилококков, и устойчивости к пенициллину у Streptococcus pneumoniae, а также у Streptococcus spp. группы Viridans. Резистентность, обусловленная изменениями ПСБ, также развивается у грамотрицательных штаммов со сложными питательными потребностями, таких как Haemophilus influenzae и Neisseria gonorrhoeae. Комбинация пиперациллина/тазобактама не активна в отношении штаммов, у которых резистентность к β-лактамным антибактериальным препаратам определяется изменениями ПСБ. Как было указано выше, существуют некоторые β-лактамазы, которые не ингибируются тазобактамом. *Спектр антибактериальной активности:*	Существует три основных механизма развития резистентности к β-лактамным антибактериальным препаратам: изменения целевых пенициллинсвязывающих белков (ПСБ), приводящие к снижению сродства к антибиотикам; разрушение антибиотиков бактериальными β-лактамазами, а также низкая внутриклеточная концентрация антибиотиков в связи со снижением их захвата либо активным транспортом антибиотиков из клеток. У грамположительных бактерий главным механизмом резистентности к β-лактамным антибактериальным препаратам, в том числе к тазобактаму и пиперациллину, является изменение ПСБ. Этот механизм лежит в основе устойчивости к метициллину, развивающейся у стафилококков, и устойчивости к пенициллину у Streptococcus pneumoniae, также как у стрептококков группы viridans и у энтерококков. Резистентность, обусловленная изменениями ПСБ, также развивается у грамотрицательных штаммов со сложными питательными потребностями, таких как Haemophilus influenzae и Neisseria gonorrhoeae. Комбинация пиперациллина/тазобактама не активна в отношении штаммов, у которых резистентность к β-лактамным антибактериальным препаратам определяется изменениями ПСБ. Как было указано выше, существуют некоторые β-лактамазы, которые не ингибируются тазобактамом.

128521

П N009976-041220

128521

Комбинация тазобактама и пиперациллина продемонстрировала активность в отношении большинства штаммов перечисленных ниже микроорганизмов как в экспериментах in vitro, так и при клинических инфекциях, являющихся показаниями к применению. Аэробные и факультативные анаэробные грамположительные микроорганизмы: *Staphylococcus aureus* (только метициллин-чувствительные штаммы) Аэробные и факультативные анаэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Acinetobacter 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*	Клиническое исследование MERINO (инфекции кровотока, вызванные микроорганизмами, продуцирующими бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС)) В проспективном рандомизированном клиническом исследовании не меньшей эффективности, целенаправленное лечение (т.е. основанное на подтвержденной in vitro чувствительности) пиперациллином/тазобактамом не соответствовало критериям не меньшей эффективности в отношении показателей смертности за 30-дневный период при лечении инфекций кровотока, вызванных БРЛС- продуцирующими E.coli или Klebsiella pneumoniae,у тяжело больных взрослых пациентов. В общей сложности у 23 пациентов из 187 (12,3%), рандомизированных для получения пиперациллина/тазобактама, наблюдался первичный исход в виде летального исхода в течение 30 дней, а среди получавших меропенем таковых было 7 из 191 (3,7%), (разность рисков: 8,6% [1-сторонний 97,5%-ный ДИ: от ∞ до 14,5%]; p = 0,90 для не меньшей эффективности). Клинический и микробиологический ответ к 4 дню наблюдался у 121 из 177 пациентов (68.4%), в группе пиперациллина/тазобактама по сравнению с 138 из 185 (74,6%), рандомизированными для получения меропенема (разница рисков, − 6,2% [95% ДИ, − 15,5-3,1%]; P = 0.19). Причина несоответствия в показателях

II N009976-041220

128521

и *B. vulgatus*) В экспериментах *in vitro* были получены следующие данные, **однако их клиническая значимость неизвестна.** Не менее чем в отношении 90 % следующих микроорганизмов минимальная подавляющая концентрация (МПК) *in vitro* менее или равна пороговому значению чувствительности к тазобактаму и пиперациллину. Однако безопасность и эффективность тазобактама и пиперациллина при применении с целью лечения клинических инфекций, вызванных данными бактериями, в адекватных и хорошо контролируемых исследованиях не установлена. Аэробные и факультативные анаэробные грамположительные микроорганизмы: *Enterococcus faecalis* (только ампициллин- или пенициллин-чувствительные штаммы) *Staphylococcus epidermidis* (только метициллин-чувствительные штаммы) *Streptococcus agalactiae* † *Streptococcus pneumoniae* † (только пенициллин-чувствительные штаммы) *Streptococcus pyogenes* †	летальности не ясна. *Спектр антибактериальной активности:* Комбинация тазобактама и пиперациллина продемонстрировала активность в отношении большинства штаммов перечисленных ниже микроорганизмов как в экспериментах in vitro, так и при клинических инфекциях, являющихся показаниями к применению. Аэробные и факультативные анаэробные грамположительные микроорганизмы: *Staphylococcus aureus* (только метициллин-чувствительные штаммы) Аэробные и факультативные анаэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Acinetobacter 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)

11N009976-041220

Streptococcus spp. группа *Viridans* †	Грамотрицательные анаэробы:
Аэробные и факультативные анаэробные грамотрицательные микроорганизмы:	*Группа Bacteroides fragilis (B. fragilis, B. ovatus, B. thetaiotaomicron и B. vulgatus)*
Citrobacter koseri	В экспериментах *in vitro* были получены следующие данные, **однако их клиническая значимость неизвестна.**
Moraxella catarrhalis	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.
Morganella morganii	
Neisseria gonorrhoeae	
Proteus mirabilis	
Proteus vulgaris	
Serratia marcescens	
Providencia stuartii	
Providencia rettgeri	
Salmonella enterica	Аэробные и факультативные анаэробные грамположительные микроорганизмы:
Грамположительные анаэробы:	*Enterococcus faecalis* (только ампициллин- или пенициллин-чувствительные штаммы)
Clostridium perfringens	*Staphylococcus epidermidis* (только метициллин-чувствительные штаммы)
Грамотрицательные анаэробы:	*Streptococcus agalactiae* †
Bacteroides distasonis	*Streptococcus pneumoniae* † (только пенициллин-чувствительные штаммы)
Prevotella melaninogenica	

128521

П N009976-041220

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

Фармакокинетика

Распределение

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 тазобактама и пиперациллина

Значения концентрации пиперациллина в плазме (мкг/мл)

Доза пиперациллина/тазобактама	5** мин	30 мин	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч

Streptococcus pyogenes †

Streptococcus spp. группа *Viridans* †

Аэробные и факультативные анаэробные грамотрицательные микроорганизмы:

Citrobacter koseri

Moraxella catarrhalis

Morganella morganii

Neisseria gonorrhoeae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Providencia stuartii

Providencia rettgeri

Salmonella enterica

Грамположительные анаэробы:

Clostridium perfringens

Грамотрицательные анаэробы:

Bacteroides distasonis

Prevotella melaninogenica

128521

II N009976-041220

2 г/0,25 г	237	76	38	13	6	3
4 г/0,5 г	364	165	92	37	16	7

Значения концентрации тазобактама в плазме (мкг/мл)

Доза пиперациллина/тазобактама	5** мин	30 мин	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч
2 г/0,25 г	23,4	8,0	4,5	1,7	0,9	0,7
4 г/0,5 г	34,3	17,9	10,8	4,8	2,0	0,9

**Окончание 5 минутного введения

Таблица 2

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

Значения концентрации пиперациллина в плазме (мкг/мл)

Доза пиперациллина/тазобактама	30** мин	1 ч	1,5 ч	2 ч	3 ч	4 ч
2 г/0,25 г	134	57	29	17	5	2
4 г/0,5 г	298	141	87	47	16	7

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

Фармакокинетика

Распределение

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 тазобактама и пиперациллина

Значения концентрации пиперациллина в плазме (мкг/мл)

128521

П N009976-041220

Значения концентрации тазобактама в плазме (мкг/мл)

Доза пиперациллина/тазобактама	30** мин	1 ч	1,5 ч	2 ч	3 ч	4 ч
2 г/0,25 г	14,8	7,2	4,2	2,6	1,1	0,7
4 г/0,5 г	33,8	17,3	11,7	6,8	2,8	1,3

**Окончание 30 минутного введения

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

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

Тазобактам и пиперациллин широко распределяются в тканях и жидкостях организма, в том числе, в слизистой оболочке кишечника, слизистой оболочке желчного пузыря, легких, желчи, женской репродуктивной системы (матке, яичниках и фаллопиевых трубах) и костях. Средние концентрации в тканях составляют от 50

Доза пиперациллина/тазобактама	5** мин	30 мин	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч
2 г/0,25 г	237	76	38	13	6	3
4 г/0,5 г	364	165	92	37	16	7

Значения концентрации тазобактама в плазме (мкг/мл)

Доза пиперациллина/тазобактама	5** мин	30 мин	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч
2 г/0,25 г	23,4	8,0	4,5	1,7	0,9	0,7
4 г/0,5 г	34,3	17,9	10,8	4,8	2,0	0,9

**Окончание 5 минутного введения

Таблица 2

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

Значения концентрации пиперациллина в плазме (мкг/мл)

128521

11N009976-041220

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 неизмененном 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 Тазоцин® здоровым испытуемым период полувыведения пиперациллина и тазобактама из плазмы варьировал от 0,7 до 1,2 часов и не зависел от дозы препарата или продолжительности инфузии. При снижении клиренса креатинина период полувыведения пиперациллина и тазобактама удлиняется.

Тазобактам не влияет на фармакокинетику пиперациллина.

Доза пиперациллина/тазобактама	30** мин	1 ч	1,5 ч	2 ч	3 ч	4 ч
2 г/0,25 г	134	57	29	17	5	2
4 г/0,5 г	298	141	87	47	16	7

Значения концентрации тазобактама в плазме (мкг/мл)

Доза пиперациллина/тазобактама	30** мин	1 ч	1,5 ч	2 ч	3 ч	4 ч
2 г/0,25 г	14,8	7,2	4,2	2,6	1,1	0,7
4 г/0,5 г	33,8	17,3	11,7	6,8	2,8	1,3

**Окончание 30 минутного введения

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

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

128521

П N009976-041220

128521

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 возрастают, соответственно, в 2 и 4 раза, по сравнению с таковыми у пациентов с нормальной функцией почек.

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

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.

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

Данных о проникновении через гематоэнцефалический барьер нет.

Биотрансформация

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

Выведение

Пиперациллин и тазобактам выводятся почками посредством клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Пиперациллин быстро выводится в неизмененном 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 Тазоцин® здоровым испытуемым период полувыведения пиперациллина и

П N009976/04220

	тазобактама из плазмы варьировал от 0,7 до 1,2 часов и не зависел от дозы препарата или продолжительности инфузии. При снижении клиренса креатинина период полувыведения пиперациллина и тазобактама удлиняется. Тазобактам не влияет на фармакокинетику пиперациллина. Пиперациллин снижает скорость выведения тазобактама. 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 возрастают, соответственно, в 2 и 4 раза, по сравнению с таковыми у пациентов с нормальной функцией почек. Во время гемодиализа выводится от 30 до 50 % пиперациллина и 5 % дозы тазобактама в форме метаболита. При проведении перитонеального диализа выводится, соответственно, около 6 и 21 % пиперациллина и тазобактама, причем 18 % тазобактама выводится в форме его метаболита. 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.

128521

II N009976-041220

Показания к применению Тазоцин® применяется для лечения системных и/или местных бактериальных инфекций, вызванных чувствительными к тазобактаму и пиперациллину микроорганизмами. *Взрослые и дети старше 12 лет:* • *Инфекции нижних дыхательных путей;* • *Инфекции мочевыводящих путей (осложненные и неосложненные);* • *Интраабдоминальные инфекции;* • *Инфекции кожи и мягких тканей;* • *Септицемия;* • *Гинекологические инфекции (включая эндометрит и аднексит в послеродовом периоде);* • *Бактериальные инфекции у пациентов с нейтропенией (в комбинации с аминогликозидами);* • *Инфекции костей и суставов;* • *Смешанные инфекции (вызванные грамположительными/грамотрицательными аэробными и анаэробными микроорганизмами).* *Дети в возрасте от 2 до 12 лет:* • *Интраабдоминальные инфекции;*	**Показания к применению** Тазоцин® применяется для лечения системных и/или местных бактериальных инфекций, вызванных чувствительными к тазобактаму и пиперациллину микроорганизмами. *Взрослые и дети старше 12 лет:* • *Инфекции нижних дыхательных путей;* • *Инфекции мочевыводящих путей (осложненные и неосложненные);* • *Интраабдоминальные инфекции;* • *Инфекции кожи и мягких тканей;* • *Септицемия;* • *Гинекологические инфекции (включая эндометрит и аднексит в послеродовом периоде);* • *Бактериальные инфекции у пациентов с нейтропенией (в комбинации с аминогликозидами);* • *Инфекции костей и суставов;* • *Смешанные инфекции (вызванные грамположительными/грамотрицательными аэробными и анаэробными микроорганизмами).* *Дети в возрасте от 2 до 12 лет:* • *Интраабдоминальные инфекции;*

128521

П N009976-041220

• *Инфекции на фоне нейтропении (в комбинации с аминогликозидами).*	• *Инфекции на фоне нейтропении (в комбинации с аминогликозидами).* Примечание: для септицемии, вызванной микроорганизмами, вырабатывающими бета-лактамазу расширенного спектра, см. раздел «Фармакологические свойства». Частота случаев приобретенной резистентности для отдельных видов патогенных микроорганизмов может варьироваться в зависимости от географической зоны и от времени, поэтому необходимо располагать местной информацией о резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций.
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 % Частота неизвестна: невозможно оценить частоту встречаемости явления.	**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 % Частота неизвестна: невозможно оценить частоту встречаемости явления.

128521

11N009976-041220

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	Часто	Головная боль

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

128521

П N009976-041220

система	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	Часто	Сыпь, кожный зуд

	Нечасто	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	Часто	Сыпь, кожный зуд

128521

II N009976-041220

подкожная клетчатка	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*

подкожная клетчатка	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*

128521

II N009976-041220

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

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

128521

II N009976-041220

	Частота неизвестна	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.

	Нечасто	Повышение концентрации билирубина в плазме крови, снижение концентрации глюкозы в плазме крови, увеличение протромбинового времени
	Частота неизвестна	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.

Особые указания

Перед началом лечения препаратом Тазоцин® следует подробно опросить пациента, чтобы выявить возможные реакции повышенной чувствительности в анамнезе, в том числе, связанные с пенициллинами или цефалоспоринами. Тяжелые аллергические

Особые указания

Перед началом лечения препаратом Тазоцин® следует подробно опросить пациента, чтобы выявить возможные реакции повышенной чувствительности в анамнезе, в том числе, связанные с пенициллинами или цефалоспоринами. Тяжелые аллергические

128521

П N009976-041220

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.	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 препарат Тазоцин®, 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.	У пациентов, принимающих препарат Тазоцин®, 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 Тазоцин® и назначить соответствующую терапию (например, ванкомицин, метронидазол перорально). Препараты, ингибирующие перистальтику, противопоказаны.	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 Тазоцин® и назначить соответствующую терапию (например, ванкомицин, метронидазол перорально). Препараты, ингибирующие перистальтику, противопоказаны.
При лечении препаратом Тазоцин®, особенно длительном,	При лечении препаратом Тазоцин®, особенно длительном,

128521

П N009976-041220

возможно развитие лейкопении и нейтропении, поэтому необходимо периодически контролировать показатели периферической крови. Пациентам с почечной недостаточностью или пациентам, находящимся на гемодиализе, следует с осторожностью применять пиперациллин/тазобактам вследствие его потенциальной нефротоксичности (см. раздел «Побочное действие»). Дозу и частоту введения следует корректировать 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 больных в критическом состоянии. При сравнении с другими антибиотиками применение пиперациллина/тазобактама было связано с более низкой степенью обратимого восстановления СКФ. Согласно данному исследованию пиперациллин/тазобактам был причиной задержки восстановления функции почек у этих пациентов. При совместном применении пиперациллина/тазобактама и	возможно развитие лейкопении и нейтропении, поэтому необходимо периодически контролировать показатели периферической крови. Пациентам с почечной недостаточностью или пациентам, находящимся на гемодиализе, следует с осторожностью применять пиперациллин/тазобактам вследствие его потенциальной нефротоксичности (см. раздел «Побочное действие»). Дозу и частоту введения следует корректировать 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 больных в критическом состоянии. При сравнении с другими антибиотиками применение пиперациллина/тазобактама было связано с более низкой степенью обратимого восстановления СКФ. Согласно данному исследованию пиперациллин/тазобактам был причиной задержки восстановления функции почек у этих пациентов. При совместном применении пиперациллина/тазобактама и

128521

П N009976-041220

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 Тазоцин®. 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 Тазоцин® возможно развитие неврологических осложнений, проявляющихся судорогами. Данные реакции чаще всего отмечаются при применении препарата в высоких дозах, особенно у пациентов с нарушением функции почек. Данный препарат содержит 2,84 мЭкв. (65 мг) натрия на грамм	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 Тазоцин®. 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 Тазоцин® возможно развитие неврологических осложнений, проявляющихся судорогами (судорожными приступами). Данные реакции чаще всего отмечаются при применении препарата в высоких дозах, особенно у пациентов с нарушением функции почек (см. раздел «Побочное действие»).

128521

II N009976-041220

пиперациллина, что может привести к общему увеличению поступления натрия в организм пациентов. У пациентов с гипокалиемией или получающих препараты, которые способствуют выведению калия, в период лечения препаратом Тазоцин® может развиться гипокалиемия (необходимо регулярно проверять содержание электролитов в сыворотке крови). Нет опыта применения у детей, не достигших 2-летнего возраста.	Данный препарат содержит 2,84 мЭкв. (65 мг) натрия на грамм пиперациллина, что может привести к общему увеличению поступления натрия в организм пациентов. У пациентов с гипокалиемией или получающих препараты, которые способствуют выведению калия, в период лечения препаратом Тазоцин® может развиться гипокалиемия (необходимо регулярно проверять содержание электролитов в сыворотке крови). Нет опыта применения у детей, не достигших 2-летнего возраста.
Претензии потребителей направлять по адресу ООО «Пфайзер»: 123112 Москва, Пресненская наб., д. 10 БЦ «Башня на Набережной» (Блок С) Телефон: + 7 (495) 287-5000 Факс: +7 (495) 287-5300	**Претензии потребителей направлять по адресу ООО «Пфайзер Инновации»:** 123112 Москва, Пресненская наб., д. 10 БЦ «Башня на Набережной» (Блок С) Телефон: + 7 (495) 287-5000 Факс: +7 (495) 287-5300

Руководитель отдела регистрации Осипова С. А.

Общество с ограниченной ответственностью «Пфайзер Инновации» ОТДЕЛ РЕГИСТРАЦИИ для документов * МОСКВА *

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

128521

II N009976-041220