**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

# ИНСТРУКЦИЯ
# ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

## Пиперациллин+Тазобактам Каби

**Регистрационное удостоверение:**

**Торговое наименование:** Пиперациллин+Тазобактам Каби

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** Пиперациллин+[Тазобактам]

**Лекарственная форма:** порошок для приготовления раствора для инфузий

**Состав**

1 флакон содержит:

*2 г + 0,25 г*

*Активные вещества:*

| | |
|---|---|
| Пиперациллин натрия, | 2085,0 мг |
| эквивалентно пиперациллину | 2000,0 мг |
| Тазобактам натрия, | 268,3 мг |
| эквивалентно тазобактаму | 250,0 мг |

*4 г + 0,5 г*

*Активные вещества:*

| | |
|---|---|
| Пиперациллин натрия, | 4170,0 мг |
| эквивалентно пиперациллину | 4000,0 мг |
| Тазобактам натрия, | 536,6 мг |
| эквивалентно тазобактаму | 500,0 мг |

**Описание**

Гигроскопичный порошок белого или почти белого цвета.

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

**Код АТХ:** J01CR05.

133663

**Фармакологические свойства**

*Механизм действия*

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

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

133663

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

*Механизмы развития резистентности:*

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

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

*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*



133663

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

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

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

Аэробные и факультативные анаэробные грамположительные микроорганизмы:
*Enterococcus faecalis* (только ампициллин- или пенициллин-чувствительные штаммы)
*Staphylococcus epidermidis* (только метициллин-чувствительные штаммы)
*Streptococcus agalactiae* †
*Streptococcus pneumoniae* † (только пенициллин-чувствительные штаммы)
*Streptococcus pyogenes* †
*Streptococcus* spp. группа *Viridans* †

Аэробные и факультативные анаэробные грамотрицательные микроорганизмы:
*Citrobacter koseri*
*Moraxella catarrhalis*
*Morganella morganii*
*Neisseria gonorrhoeae*
*Proteus mirabilis*
*Proteus vulgaris*
*Serratia marcescens*
*Providencia stuartii*
*Providencia rettgeri*
*Salmonella enterica*



133663

Грамположительные анаэробы:

*Clostridium perfringens*

Грамотрицательные анаэробы:

*Bacteroides distasonis*

*Prevotella melaninogenica*

† 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 2 г/0,25 г | 237 | 76 | 38 | 13 | 6 | 3 |
| 4 г/0,5 г | 365 | 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



133663

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 |

Значения концентрации тазобактама в плазме (мкг/мл)

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

** Окончание 30 минутного введения

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

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

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

Биотрансформация

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

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

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

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

Нарушение функции почек

По мере снижении 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.

**Показания к применению**

Пиперациллин+Тазобактам Каби 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);*



133663

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

*Дети в возрасте от 2 до 12 лет:*

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

Примечание: для септицемии, вызванной микроорганизмами, вырабатывающими бета-лактамазу расширенного спектра, см. раздел «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.

**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.

133663

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Беременность

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

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

Грудное вскармливание

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

**Способ применения и дозы**

Препарат Пиперациллин+Тазобактам Каби 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 Пиперациллин+Тазобактам Каби составляет 90 мг (80 мг пиперациллина/10 мг тазобактама) на килограмм массы тела, которую вводят каждые 6 часов в комбинации с соответствующей дозой аминогликозида.

У детей с массой тела более 50 кг препарат Пиперациллин+Тазобактам Каби дозируется как у взрослых, и его вводят в комбинации с соответствующей дозой аминогликозида.

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

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

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

Нарушение функции почек

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

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

| Клиренс креатинина (мл/мин) | Рекомендуемые дозы тазобактама и пиперациллина |
|---|---|
| > 40 | Коррекции дозы не требуется |
| 20-40 | 12 г/1,5 г/сутки<br>4 г/0,5 г через каждые 8 часов |
| < 20 | 8 г/1 г/сутки<br>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 применять одну дополнительную дозу 2 г/0,25 г пиперациллина/тазобактама после каждого сеанса диализа.

Дети 2-12 лет с почечной недостаточностью

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

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

133663

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

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

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***

*Препарат Пиперациллин+Тазобактам Каби применяется только для внутривенного введения!*

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

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

Растворители, применяемые для растворения препарата, совместимые с препаратом Пиперациллин+Тазобактам Каби:

0,9 % раствор натрия хлорида;

стерильная вода для инъекций;

5 % раствор декстрозы.

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



133663

0,9 % раствор натрия хлорида;

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

5 % раствор декстрозы;

6 % солевой раствор декстрана.

**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.

| | | |
|---|---|---|
| *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 |
| | Нечасто | Судороги |
| *Сердечно-сосудистая система* | Нечасто | Снижение артериального давления, флебит, тромбофлебит, «приливы» крови к коже лица |
| *Дыхательная система,* | Редко | Носовое кровотечение |



133663

| | | |
|---|---|---|
| *органы грудной клетки и средостения* | 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 |



133663

| | | |
|---|---|---|
| | | 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.

**Передозировка**

Симптомы

В пострегистрационном периоде поступали сообщения о случаях передозировки препаратом пиперациллин/тазобактам. Симптомами передозировки являются тошнота, рвота, диарея, повышенная нейромышечная возбудимость и судороги.

Лечение

В случае передозировки, лечение пиперациллином/тазобактамом следует прекратить. Специфический антидот неизвестен.

Должно проводиться поддерживающее и симптоматическое лечение, соответствующее состоянию больного.

Чрезмерно высокую концентрацию пиперациллина или тазобактама в сыворотке крови можно уменьшить с помощью гемодиализа.

**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

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

Не обнаружено фармакокинетического взаимодействия между пиперациллином+[тазобактам] и ванкомицином. В то же время в ограниченном числе ретроспективных исследований было отмечено повышение частоты развития острого поражения почек у пациентов, которые получали терапию пиперациллином и тазобактамом совместно с ванкомицином, по сравнению с пациентами, получающими только ванкомицин.

Пиперациллин, в том числе и при совместном применении с тазобактамом, не оказывал значимого влияния на фармакокинетику тобрамицина как у пациентов с сохранной



193663

функцией почек, так и у пациентов с легким и умеренно выраженным нарушением функции почек. Фармакокинетика пиперациллина, тазобактама и метаболитов также значимо не изменялась при применении тобрамицина.

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

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

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

*Влияние на результаты лабораторных и других диагностических исследований*

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

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

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

*Фармацевтическая совместимость с другими лекарственными средствами*

Препарат не следует смешивать в одном шприце или капельнице с другими лекарственными средствами, в т.ч. с аминогликозидами. При применении совместно с другими антибиотиками, препараты следует вводить раздельно; наиболее предпочтительно введение пиперациллина+[тазобактам] и аминогликозидов разграничить во времени.

Препарат не следует использовать совместно с растворами, содержащими бикарбонат натрия, и добавлять в препараты крови или гидролизаты альбумина.

133663

**Особые указания**

Перед началом лечения препаратом Пиперациллин+Тазобактам Каби 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 препарат Пиперациллин+Тазобактам Каби, 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 Пиперациллин+Тазобактам Каби и назначить соответствующую терапию (например, ванкомицин, метронидазол перорально). Препараты, ингибирующие перистальтику, противопоказаны.

При лечении препаратом Пиперациллин+Тазобактам Каби, особенно длительном, возможно развитие лейкопении и нейтропении, поэтому необходимо периодически контролировать показатели периферической крови.

Пациентам с почечной недостаточностью или пациентам, находящимся на гемодиализе, следует с осторожностью применять пиперациллин/тазобактам вследствие его потенциальной нефротоксичности (см. раздел «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



133663

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 свёртывания 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 Пиперациллин+Тазобактам Каби. Следует тщательно наблюдать пациентов во время терапии. В случае развития суперинфекции следует принять адекватные меры.

Как и при применении других препаратов пенициллинового ряда, на фоне терапии препаратом Пиперациллин+Тазобактам Каби 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»).

*Пиперациллин+Тазобактам Каби 2,0 г + 0,25 г*

Данный препарат содержит 112 мг натрия на флакон, что эквивалентно 5,6 % от рекомендуемого ВОЗ максимального суточного потребления натрия, составляющего для взрослого человека 2 г.

*Пиперациллин+Тазобактам Каби 4,0 г + 0,5 г*

Данный препарат содержит 224 мг натрия на флакон, что эквивалентно 11,2 % от рекомендуемого ВОЗ максимального суточного потребления натрия, составляющего для взрослого человека 2 г.

Это 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 Пиперациллин+Тазобактам Каби может развиться гипокалиемия (необходимо регулярно проверять содержание электролитов в сыворотке крови).

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



133663

**Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

Исследования влияния препарата Пиперациллин+Тазобактам Каби на способность управлять автомобилем и заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, не проводились.

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

**Форма выпуска**

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

По 2 г пиперациллина и 0,25 г тазобактама во флаконах прозрачного стекла (тип II) с нанесением риски методом литья или без вместимостью 15 мл или 50 мл. Флаконы укупорены резиновыми (галобутиловыми) пробками и обкатаны алюминиевыми колпачками с пластиковыми крышками для контроля первого вскрытия.

По 1, 5 или 10 флаконов вместе с инструкцией по применению помещают в коробку картонную.

По 4 г пиперациллина и 0,5 г тазобактама во флаконах прозрачного стекла (тип II) с нанесением риски методом литья или без вместимостью 50 мл. Флаконы укупорены резиновыми (галобутиловыми) пробками и обкатаны алюминиевыми колпачками с пластиковыми крышками для контроля первого вскрытия.

По 1, 5 или 10 флаконов вместе с инструкцией по применению помещают в коробку картонную.

**Условия хранения**

При температуре не выше 25 °С в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

По рецепту.



133663

**Владелец регистрационного удостоверения**

Фрезениус Каби Дойчланд ГмбХ, Германия

**Производитель**

Лабесфал Лабораториос Алмиро, С.А.

Зона Индастриал до Лагедо, 3465-157 Сантьяго де Бестейрос, Португалия

**Организация, уполномоченная принимать претензии потребителей:**

ООО «Фрезениус Каби»

125167 г. Москва, Ленинградский проспект, д. 37, корпус 9, эт.3, пом.XXIV, ком.15
Тел.: +7 (495) 988-45-78

www.fresenius-kabi.ru

Менеджер по регистрации Дмитриева А.В.

ФГБУ НЦЭСМП МЗ РФ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0 0 0 0 0 0 0 0 0 6

133663