ЛП-N=(002031)-(РГ-RU) от 19.03.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2023 № 5344
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Пилактам, 2 г + 0,25 г, порошок для приготовления раствора для инфузий

Пилактам, 4 г + 0,5 г, порошок для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: пиперациллин+[тазобактам].

Пилактам, 2 г + 0,25 г, порошок для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон содержит 2000 мг пиперациллина (в виде пиперациллина натрия) и 250 мг тазобактама (в виде тазобактама натрия).

Пилактам, 4 г + 0,5 г, порошок для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон содержит 4000 мг пиперациллина (в виде пиперациллина натрия) и 500 мг тазобактама (в виде тазобактама натрия – 536,6 мг).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для инфузий.

Белый или почти белый порошок. Гигроскопичен.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Пилактам 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2023 № 5344
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

- 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 5. 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Взрослые 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.

Продолжительность лечения

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.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2023 № 5344
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

	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 применять одну дополнительную дозу 2 г + 0,25 г пиперациллина + тазобактама после каждого сеанса диализа.

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекции дозы при нарушении функции печени не требуется.

Пациенты пожилого возраста

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

Дети

Дети старше 12 лет до 18 лет

Режим дозирования у детей с нормальной функцией почек не отличается от режима дозирования для взрослых.

При почечной недостаточности

Режим дозирования не отличается от режима дозирования для взрослых (см. выше подраздел Нарушение функции почек).

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 Пилактам 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 Пилактам 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.

При почечной недостаточности

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2023 № 5344
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 Пилактам следующим образом:

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

Клиренс креатинина (мл/мин)	Рекомендуемые дозы тазобактама и пиперациллина
> 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 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.

Способ применения

Препарат Пилактам применяют внутривенно капельно в течение не менее 20-30 минут.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к пиперациллину, тазобактаму, бета-лактамным препаратам (в том числе, к пенициллинам, цефалоспоринам), ингибиторам бета-лактамаз или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Детский возраст до 2 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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

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

Пациенты, находящиеся на гемодиализе.

Совместное применение высоких доз антикоагулянтов.

Гипокалиемия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2023 № 5344
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Особые указания

Перед началом лечения препаратом Пилактам 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 реакция 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.

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ)

Очень редко сообщалось о случаях ГЛГ у пациентов, получавших пиперациллин + [тазобактам]. ГЛГ – это опасный для жизни синдром патологической активации иммунитета, характеризующийся клиническими признаками и симптомами чрезмерного системного воспаления (например, лихорадка, гепатоспленомегалия, гипертриглицеридемия, гипофибриногенемия, высокий уровень ферритина в сыворотке крови, цитопении и гемофагоцитоз). У пациентов при развитии ранних проявлений активации патологического иммунитета оценка должна быть проведена немедленно. Если установлен диагноз ГЛГ, лечение препаратом пиперациллин + [тазобактам] следует прекратить.

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

При лечении препаратом Пилактам, 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 4.8). Дозу и частоту введения следует

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2023 № 5344
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

корректировать с учетом степени нарушения функции почек (см. подпункт «Рекомендуемые дозы препарата для взрослых и детей (масса тела > 50 кг) при почечной недостаточности» раздела 4.2).

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 ванкомицина может отмечаться увеличение частоты развития острого повреждения почек (см. раздел 4.5).

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 Пилактам. Следует тщательно наблюдать пациентов вовремя терапии. В случае развития суперинфекции следует принять адекватные меры.

Как и при применении других препаратов пенициллинового ряда, на фоне терапии препаратом Пилактам 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 4.8).

У пациентов с гипокалиемией или получающих препараты, которые способствуют выведению калия, в период лечения препаратом Пилактам может развиться гипокалиемия (необходимо регулярно проверять содержание электролитов в сыворотке крови).

Дети

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

Содержание натрия

Данный препарат содержит 4,5 ммоль (или 103,2 мг) натрия на флакон препарата Пилактам в дозировке 2 г + 0,25 г и 9 ммоль (или 206,5 мг) натрия на флакон препарата Пилактам в дозировке 4 г + 0,5 г. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2023 № 5344
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Совместное применение препарата Пилактам 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 пиперациллином + [тазобактамом] совместно с ванкомицином, по сравнению с пациентами, получающими только ванкомицин (см. раздел 4.4). 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 фармакокинетического взаимодействия между пиперациллином + [тазобактамом] и ванкомицином.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2023 № 5344
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

эффекта необходимо контролировать концентрацию метотрексата в сыворотке крови).

Влияние на результаты лабораторных и других диагностических исследований

Во время применения препарата Пилактам 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 Пилактам не следует смешивать в одном шприце или капельнице с другими лекарственными препаратами, кроме гентамицина, амикацина и указанных выше растворителей, поскольку нет данных о совместимости.

При применении препарата Пилактам совместно с другими антибиотиками, препараты следует вводить раздельно.

С учетом химической нестабильности препарата Пилактам его не следует применять совместно с растворами, содержащими натрия гидрокарбонат.

Препарат Пилактам не следует добавлять в препараты крови или гидролизаты альбумина.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Нет достаточных данных о применении комбинации тазобактама и пиперациллина или обоих активных веществ отдельно у беременных женщин. Пиперациллин и тазобактам проникают через плацентарный барьер. У беременных женщин препарат можно применять лишь в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превосходит возможный риск для плода.

Лактация

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2023 № 5344
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, либо на время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования влияния препарата Пилактам 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.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные лекарственные реакции приведены в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA. Частота нежелательных реакций оценивается следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1 000, но <1/100), редко (≥1/10 000, но <1/1 000), очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии	часто	кандидоз*
	редко	псевдомембранозный колит
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	часто	тромбоцитопения, анемия*
	нечасто	лейкопения
	редко	агранулоцитоз
	частота неизвестна	панцитопения*, нейтропения, гемолитическая анемия*, эозинофилия*, тромбоцитоз*
Нарушения со стороны иммунной системы	частота неизвестна	анафилактоидный шок*, анафилактический шок*, анафилактоидная реакция*, анафилактическая реакция*, гиперчувствительность*
Нарушения метаболизма и питания	нечасто	гипокалиемия
Психические нарушения	часто	бессонница
	частота неизвестна	делирий*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2023 № 5344
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Нарушения со стороны нервной системы	часто	головная боль
	нечасто	судороги
Нарушения со стороны сосудов	нечасто	снижение артериального давления, флебит, тромбофлебит, «приливы» крови к коже лица
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	редко	носовое кровотечение
	частота неизвестна	эозинофильная пневмония
Желудочно-кишечные нарушения	очень часто	диарея
	часто	боль в животе, рвота, запор, тошнота, диспепсия
	редко	стоматит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	частота неизвестна	гепатит*, желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	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
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	нечасто	артралгия, миалгия
Нарушения со стороны почек и	частота неизвестна	почечная недостаточность, тубулоинтерстициальный нефрит*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2023 № 5344
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

мочевыводящих путей		
Общие нарушения и реакции в месте введения	часто	повышение температуры тела, местные реакции (покраснение, уплотнение в месте введения)
	нечасто	озноб
Лабораторные и инструментальные данные	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 неизвестна	увеличение времени кровотечения, повышение активности гаммаглутамилтрансферазы

* побочные эффекты, выявленные в ходе пострегистрационных исследований.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (РОСЗДРАВНАДЗОР)

Телефон: +7 (499) 578-06-70 (доб. 187), +7 (499) 578-02-20

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2023 № 5344
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

4.9. Передозировка

Симптомы

Симптомами передозировки являются тошнота, рвота, диарея, повышенная нейромышечная возбудимость и судороги.

Лечение

В зависимости от клинических проявлений назначается симптоматическое лечение. Для снижения высоких концентраций пиперациллина или тазобактама в сыворотке может быть назначен гемодиализ.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; бета-лактамные антибактериальные средства, пенициллины; комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз.

Код АТХ: J01CR05

Механизм действия

Пилактам (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 ПСБ, способствует восстановлению или усилению действия пиперациллина в отношении многих резистентных микроорганизмов. Тазобактам является мощным ингибитором

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2023 № 5344
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

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*, 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.

Клиническое исследование MERINO (инфекции кровотока, вызванные микроорганизмами, продуцирующими бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС))

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2023 № 5344
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 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)

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2023 № 5344
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

Грамположительные анаэробы:
Clostridium perfringens

Грамотрицательные анаэробы:
Bacteroides distasonis
Prevotella melaninogenica

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Распределение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2023 № 5344
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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	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

Значения концентрации тазобактама в плазме (мкг/мл)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2023 № 5344
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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.

Элиминация

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 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.

Почечная недостаточность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2023 № 5344
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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.

Печеночная недостаточность

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Отсутствуют.

6.2. Несовместимость

Препарат Пилактам не следует смешивать в одном шприце или капельнице с другими лекарственными препаратами, кроме гентамицина, амикацина и упомянутых в разделе 6.6 растворителей, поскольку нет данных о совместимости.

При применении препарата Пилактам совместно с другими антибиотиками, препараты следует вводить раздельно.

С учетом химической нестабильности препарата Пилактам его не следует применять совместно с растворами, содержащими натрия гидрокарбонат.

Препарат Пилактам не следует добавлять в препараты крови или гидролизаты альбумина.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Приготовленный раствор

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

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

Условия хранения после восстановления и разбавления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2023 № 5344
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 2 г + 0,25 г; 4 г + 0,5 г препарата в стеклянные флаконы типа I вместимостью от 20 до 30 мл, герметично укупоренные резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками с предохранительными пластмассовыми крышечками.

На каждый флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 1 флакону с препаратом вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона. На пачку может быть наклеена самоклеящаяся этикетка из бумаги для нанесения переменной информации. Дополнительно на пачку могут наклеивать один или два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов. По 5, 10, 15, 25, 50, 100 флаконов с препаратом вместе с инструкцией по применению помещают в коробку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац или другого аналогичного качества с перегородками. На коробку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся. Дополнительно на клапан коробки могут наклеивать прозрачный фиксирующий стикер из полимерных материалов. Коробки помещают в групповую упаковку.

По 5, 10, 15, 25, 50, 100 флаконов с препаратом и с равным количеством инструкций по применению помещают в коробку картонную (для стационаров). На коробку картонную наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся. Дополнительно на клапан коробки могут наклеивать прозрачный фиксирующий стикер из полимерных материалов.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Инструкция по приготовлению раствора

Препарат Пилактам 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:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2023 № 5344
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 Пилактам:

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:

0,9 % раствор натрия хлорида;

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

5 % раствор декстрозы;

6 % солевой раствор декстрана;

раствор Хартмана;

раствор Рингера ацетат;

раствор Рингера ацетат/малат;

раствор Рингера лактат.

Совместное применение с аминогликозидами

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

Аминогликозид	Пилактам, доза	Пилактам, 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.03.2023 № 5344
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

				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).

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

664007, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, офис 3

Тел.: +7 (3952) 55-03-55

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184

Тел: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Пилактам доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org/.