ЛП-№(004122)-(РГ-RU) от 22.12.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.12.2023 № 26593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Пенибактам, 2 г+0,25 г, порошок для приготовления раствора для инфузий.

Пенибактам, 4 г+0,5 г, порошок для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: пиперациллин+[тазобактам].

Пенибактам, 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).

Вспомогательные вещества, наличие которых следует учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Пенибактам, 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).

Вспомогательные вещества, наличие которых следует учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для инфузий.

Порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Растворитель

Прозрачная бесцветная жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Системные и/или местные бактериальные инфекции, вызванные 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.12.2023 № 26593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 5.1. 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 и 1,5 г тазобактама, которую разделяют для нескольких введений и вводят каждые 6-8 часов.

Общая суточная доза зависит от тяжести и локализации инфекции. Суточная доза может достигать 18 г пиперациллина и 2,25 г тазобактама, которую разделяют для нескольких введений.

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 при почечной недостаточности представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Клиренс креатинина (мл/мин)	Рекомендуемые дозы пиперациллина и тазобактама
>40	Коррекции дозы не требуется
20-40	12 г/1,5 г/сутки 4 г/0,5 г через каждые 8 часов
<20	8 г/1 г/сутки 4 г/0,5 г каждые 12 часов

Для пациентов, находящихся на гемодиализе, максимальная суточная доза составляет 8 г/1 г пиперациллина/тазобактама. Кроме того, поскольку при проведении гемодиализа за 4 часа выводится 30-50 % пиперациллина, следует применять одну дополнительную дозу 2 г/0,25 г пиперациллина/тазобактама после каждого сеанса

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.12.2023 № 26593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

диализа.

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы у пожилых пациентов необходима только при наличии у них нарушения функции почек.

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекции дозы при нарушении функции печени не требуется.

Дети

Дети старше 12 лет с нормальной функцией почек

Режим дозирования для детей от 12 лет до 18 лет с нормальной функцией почек соответствует режиму дозирования для взрослых с нормальной функцией почек.

Дети от 2 до 12 лет с нормальной функцией почек

При нейтропении

У детей с нормальной функцией почек и массой тела менее 50 кг с лихорадкой, возникшей на фоне нейтропении, доза препарата составляет 90 мг (80 мг пиперациллина/10 мг тазобактама) на килограмм массы тела, которую вводят каждые 6 часов в комбинации с соответствующей дозой аминогликозида. У детей с массой тела более 50 кг препарат дозируется как у взрослых, и его вводят в комбинации с соответствующей дозой аминогликозида.

При интраабдоминальных инфекциях

У детей с массой тела до 40 кг и нормальной функцией почек рекомендуемая доза препарата составляет 112,5 мг (100 мг пиперациллина/12,5 мг тазобактама) на килограмм массы тела каждые 8 часов. У детей с массой тела более 40 кг и нормальной функцией почек применяют такую же дозу, 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.

Дети с массой тела >50 кг с нарушенной функцией почек

Рекомендуемые дозы препарата для детей с массой тела >50 кг при почечной недостаточности представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Клиренс креатинина (мл/мин)	Рекомендуемые дозы пиперациллина и тазобактама
>40	Коррекции дозы не требуется
20-40	12 г/1,5 г/сутки 4 г/0,5 г через каждые 8 часов
<20	8 г/1 г/сутки 4 г/0,5 г каждые 12 часов

Для пациентов, находящихся на гемодиализе, максимальная суточная доза составляет 8 г/1 г пиперациллина/тазобактама. Кроме того, поскольку при проведении гемодиализа за 4 часа выводится 30-50 % пиперациллина, следует применять одну дополнительную дозу 2 г/0,25 г пиперациллина/тазобактама после каждого сеанса диализа.

Дети от 2 до 12 лет с массой тела <50 кг с нарушенной функцией почек

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.12.2023 № 26593
(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 пиперациллина+[тазобактама] следующим образом.

Рекомендуемые дозы препарата для детей (масса тела <50 кг) при почечной недостаточности представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Клиренс креатинина	Рекомендуемые дозы пиперациллина и тазобактама
>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.

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.

Дети от 0 до 2 лет

Безопасность и эффективность пиперациллина+[тазобактама] у детей в возрасте от 0 до 2 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Приготовленный раствор препарата Пенибактам, который представляет собой бесцветную или светло-желтую жидкость, вводят внутривенно капельно. Продолжительность инфузии не менее 20-30 минут.

Инструкции по приготовлению раствора лекарственного препарата перед введением приведены в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к пиперациллину, тазобактаму или любому другому компоненту препарата.
- Гиперчувствительность к другим бета-лактамным препаратам (в том числе, к пенициллинам, цефалоспоринам или ингибиторам бета-лактамаз).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Перед началом лечения препаратом Пенибактам следует подробно опросить пациента с целью выявления возможных реакций повышенной чувствительности в анамнезе, в т.ч. связанных с применением пенициллинов или цефалоспоринов. 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.12.2023 № 26593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

У пациентов, принимающих пиперациллин+[тазобактам], отмечались случаи развития тяжелых кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром), острый генерализованный экзантематозный пустулез. В случае появления сыпи пациентов необходимо тщательно наблюдать; при прогрессировании симптомов следует прекратить введение препарата.

При лечении пиперациллином+[тазобактамом], особенно длительном, возможно развитие лейкопении и нейтропении (см. раздел 4.8), 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 корректировать с учетом степени нарушения функции почек (см. раздел 4.2).

При вторичном анализе данных крупного многоцентрового и рандомизированного контролируемого исследования была изучена скорость клубочковой фильтрации (СКФ) после введения наиболее часто применяемых антибиотиков у пациентов в критическом состоянии. При сравнении с другими антибиотиками, применение пиперациллина+[тазобактама] было связано с более низкой степенью обратимого восстановления СКФ. Согласно полученным результатам, 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 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 в процессе лечения устойчивых микроорганизмов, которые могут вызвать суперинфекцию, особенно при длительном применении пиперациллина+[тазобактама]. 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 пиперациллином+[тазобактамом] возможно развитие нарушений со стороны нервной системы, проявляющихся судорогами. Данные реакции чаще всего отмечаются при применении препарата в высоких дозах, особенно у пациентов с нарушением функции почек (см. раздел 4.8).

Препарат необходимо применять с осторожностью пациентам с тяжелыми кровотечениями (в том числе в анамнезе), пациентам с муковисцидозом (повышенный риск развития гипертермии и кожной сыпи).

У пациентов с гипокалиемией или получающих препараты, которые способствуют выведению калия, в период применения пиперацилина+[тазобактама] может развиться гипокалиемия (необходимо регулярно проверять содержание электролитов в сыворотке крови).

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ)

Очень редко сообщалось о случаях ГЛГ у пациентов, получавших пиперациллин+[тазобактам]. ГЛГ - это опасный для жизни синдром патологической активации иммунной системы, характеризующийся клиническими признаками и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.12.2023 № 26593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

симптомами чрезмерного системного воспаления (например, лихорадка, гепатоспленомегалия, гипертриглицеридемия, гипофибриногенемия, высокий уровень ферритина в сыворотке крови, цитопении и гемофагоцитоз). Пациенты, у которых развиваются ранние проявления патологической активации иммунной системы, должны быть немедленно обследованы. Если установлен диагноз ГЛГ, лечение пиперациллином+[тазобактамом] 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 пиперациллина+[тазобактама] и назначить соответствующую терапию (например, ванкомицин, метронидазол перорально). Препараты, ингибирующие перистальтику, противопоказаны.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит натрий. Каждый флакон с 2 г+0,25 г препарата содержит 4,7 ммоль (108 мг) натрия, каждый флакон с 4 г+0,5 г содержит 9,4 ммоль (216 мг) натрия. Это следует учитывать при назначении препарата пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

Дети

Опыт применения пиперациллина+[тазобактама] у детей, не достигших 2-летнего возраста, отсутствует.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

Не обнаружено фармакокинетического взаимодействия между пиперацилином+[тазобактамом] и ванкомицином. В то же время в ограниченном числе ретроспективных исследований было отмечено повышение частоты развития острого поражения почек у пациентов, которые получали терапию пиперацилином+[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].

Пиперациллин, в том числе и при совместном применении с тазобактамом, не оказывал значимого влияния на фармакокинетику тобрамицина как у пациентов с сохраненной функцией почек, так и у пациентов с легким и умеренно выраженным нарушением функции почек. Фармакокинетика пиперациллина, тазобактама и их метаболитов также

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.12.2023 № 26593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

значимо не изменялась при применении тобрамицина.

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

При одновременном применении пиперацилина+[тазобактама] и 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 пиперацилина+[тазобактама] 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 пиперацилин+[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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении пиперациллина+[тазобактама] у беременных женщин отсутствуют или ограничены. Пиперациллин и тазобактам проникают через плаценту. У беременных женщин препарат можно применять только в случаях, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Пиперациллин в низких концентрациях секретируется с грудным молоком; выделение тазобактама в молоко не изучено. 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 следует прекратить грудное вскармливание.

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

Исследования влияния пиперацилина+[тазобактама] 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.12.2023 № 26593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные лекарственные реакции сгруппированы на основании системно-органных классов MedDRA. Частота нежелательных реакций приведена в соответствии с категориями CIOMS (Совет международных медицинских научных организаций): очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1000, но <1/100), редко (≥1/10000, но <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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 со стороны обмена веществ и питания	
Нечасто	гипокалиемия
Нарушения психики	
Часто	бессонница
Частота неизвестна	делирий*
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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.12.2023 № 26593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 мочевыводящих путей	
Частота неизвестна	почечная недостаточность, тубулоинтерстициальный нефрит*
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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.12.2023 № 26593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон «горячей линии» Росздравнадзора: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта:

для держателей регистрационных удостоверений и производителей лекарственных препаратов: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

для медицинских организаций: npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: npr.roszdravnadzor.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

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 и фармакодинамические эффекты

Пиперациллин+[тазобактам] (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 микроорганизмов посредством взаимодействия с пенициллин-связывающими 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.12.2023 № 26593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

бактерий, обладающих определенными ферментами семейства β-лактамаз, которые химически инактивируют пиперациллин и другие β-лактамные антибиотики. Тазобактам, который обладает собственной очень низкой антибактериальной активностью в связи с низкой аффинностью к ПСБ, способствует восстановлению или усилению действия пиперациллина в отношении многих резистентных микроорганизмов. Тазобактам является мощным ингибитором многих β-лактамаз класса А (пенициллиназ, цефалоспориназ и ферментов с расширенным спектром активности). Он обладает непостоянной активностью в отношении карбапенемаз класса А и β-лактамаз класса D. Тазобактам практически неактивен в отношении большинства цефалоспориназ класса С и металлобеталактамаз класса В.

Две особенности тазобактама и пиперациллина лежат в основе повышенной активности в отношении некоторых микроорганизмов, обладающих β-лактамазами, которые при их оценке в качестве ферментных препаратов в меньшей степени ингибировались тазобактамом и другими ингибиторами: тазобактам не индуцирует хромосомо-опосредованную 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,* а также у *Streptococcus* spp. 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*. Пиперациллин+[тазобактам] не активен 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))

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 БЛРС-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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.12.2023 № 26593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 пиперациллина и тазобактама продемонстрировала активность в отношении большинства штаммов перечисленных ниже микроорганизмов как в экспериментах in vitro, так и при клинических инфекциях, являющихся показаниями к применению.

Аэробные и факультативные анаэробные грамположительные микроорганизмы:

Staphylococcus aureus (только метициллин-чувствительные штаммы)

Аэробные и факультативные анаэробные грамотрицательные микроорганизмы:

Acinetobacter baumanii

Escherichia coli

Haemophilus influenzae (исключая β-лактамаза-негативные, ампициллин-резистентные штаммы)

Klebsiella pneunoniae

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

Грамотрицательные анаэробы:

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

В экспериментах in vitro были получены данные о чувствительности, 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 применения тазобактама и пиперациллина 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.12.2023 № 26593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Morganella morganii

Neisseria gonorrhoeae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Providencia stuartii

Providencia rettgeri

Salmonella enlerica

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

Средние значения концентрации пиперациллина и тазобактама в плазме в равновесном состоянии представлены в таблицах 4 и 5. 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 4. 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 5. 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.12.2023 № 26593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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.

Пиперациллин и тазобактам хорошо 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 комбинации пиперациллин/тазобактам 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.

Фармакокинетика в особых случаях

Почечная недостаточность

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.12.2023 № 26593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 Пенибактам не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

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

Смешивание бета-лактамных антибиотиков (в том числе пиперациллина+ [тазобактама]) с аминогликозидами in vitro может привести к значительной инактивации аминогликозида, поэтому эти препараты рекомендуется вводить раздельно.

Пиперациллин+[тазобактам] не следует смешивать с другими веществами в шприце или инфузионном растворе, поскольку совместимость не установлена.

Из-за химической нестабильности препарат Пенибактам не следует добавлять к растворам, содержащим натрия бикарбонат.

Препарат Пенибактам не следует добавлять в продукты крови или гидролизаты альбумина.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

2 года

Приготовленный раствор

Растворы препарата для инфузий, приготовленные с использованием стерильной воды для инъекций, 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора декстрозы, можно хранить в течение 24 часов при комнатной температуре (25 ºС) или в течение 48 часов в холодильнике (от 2 до 8 ºС).

Растворы препарата для инфузий, приготовленные с использованием 6 % солевого раствора декстрана, раствора Хартмана, раствора Рингера ацетата, раствора Рингера ацетата/малата, раствора Рингера лактата, следует использовать сразу после приготовления.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении.

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (флакон в пачке/флаконы в коробке/флакон и ампула в пачке/флакон и ампулы в пачке) для

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.12.2023 № 26593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

защиты от света.

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

2 г+0,25 г, 4 г+0,5 г действующих веществ во флаконы вместимостью 20 мл, 30 мл из бесцветного прозрачного стекла, герметично укупоренные пробками резиновыми, обжатые колпачками алюминиевыми или комбинированными.

1 флакон и листок-вкладыш в пачке картонной.

10 флаконов и листок-вкладыш в коробке картонной.

Для стационаров: 50 флаконов и равное количество листков-вкладышей в коробке картонной.

Комплектация с растворителем.

Растворитель: натрия хлорид 0,9 % 5 мл или 10 мл в ампуле стеклянной.

Для дозировки 2 г+0,25 г: 1 флакон и 1 ампула 10 мл или 2 ампулы по 5 мл в контурной ячейковой упаковке (КЯУ) из пленки поливинилхлоридной и листок-вкладыш в пачке картонной.

Для дозировки 4 г+0,5 г: 1 флакон и 2 ампулы по 10 мл в КЯУ и листок-вкладыш в пачке картонной.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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 для инфузий

Раствор для инфузий готовят с соблюдением правил асептики следующим образом:

1) Во флакон с препаратом 2 г+0,25 г добавляют 10 мл, во флакон с препаратом 4 г+0,5 г добавляют 20 мл одного из растворителей: 0,9 % раствор натрия хлорида, стерильная вода для инъекций, 5 % раствор декстрозы.

Флакон поворачивают круговыми движениями до полного растворения содержимого (что обычно достигается в течение 5-10 мин при постоянном поворачивании).

Восстановленный раствор представляет собой светло-желтую жидкость.

2) Затем восстановленный раствор должен быть разведен до нужного для внутривенного введения объема (например, от 50 мл до 150 мл) одним из перечисленных ниже совместимых растворителей: стерильная вода для инъекций (максимально рекомендованный объем - 50 мл); 0,9 % раствор натрия хлорида; 5 % раствор декстрозы; 6 % солевой раствор декстрана; раствор Хартмана; раствор Рингера ацетат; раствор Рингера ацетат/малат; раствор Рингера лактат.

Утилизация

Особые требования к утилизации неиспользованного лекарственного препарата и отходов отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.12.2023 № 26593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Россия

ПАО «Красфарма»

660042, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2

Тел. +7 (391) 204-14-77

E-mail: s_ref@kraspharma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Россия

ПАО «Красфарма»

660042, Красноярский край, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, зд. 2

Тел. +7 (391) 204-14-77

E-mail: s_ref@kraspharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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