

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ЗОПЕРЦИН®
(ZOPERCIN)

Склад:

діючі речовини: piperacillintazobactam

1 флакон містить піперациліну натрію Фарм. США у перерахуванні на піперацилін 4 г, тазобактаму натрію у перерахуванні на тазобактам Фарм. США 0,5 г (8:1).

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Комбінації пеніцилінів, у тому числі з інгібіторами бета-лактамаз. Код АТС J01C R05.

Клінічні характеристики.

Показання. Зоперцин® застосовують при лікуванні системних та/або локальних бактеріальних інфекційних процесів, викликаних грампозитивною та грамнегативною аеробною та анаеробною флорою, чутливою до піперациліну або піперациліну/тазобактаму.

У дорослих, пацієнтів літнього віку:

- інфекції нижніх дихальних шляхів (включаючи госпітальну пневмонію);
- неускладнені та ускладнені інфекції сечовивідних шляхів (включаючи пієлонефрит);
- неускладнені та ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин (абсцес, інфіковані трофічні виразки);
- інтраабдомінальні інфекції;
- бактеріальна септицемія;
- у комбінації з аміноглікозидами застосовується при лікуванні хворих з лихоманкою, яка виникла на фоні нейтропенії.

У дітей віком від 2 років до 12 років:

- у комбінації з аміноглікозидами застосовують при лікуванні хворих з лихоманкою, яка виникла на фоні нейтропенії;
- інтраабдомінальні інфекції, включаючи ускладнені форми гострого апендициту: із поширеним розлитим перитонітом; із апендикулярним інфільтратом, пов'язаним із абсцедуванням.

Змішані інфекції (викликані грампозитивною та грамнегативною аеробною та анаеробною флорою).

Противоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до бета-лактамних антибіотиків або інгібіторів бета-лактамаз.

Спосіб застосування та дози. Перед застосуванням препарату слід зробити шкірну пробу на переносимість. Зоперцин® необхідно вводити внутрішньовенно краплинно протягом приблизно 20-30 хвилин або внутрішньовенно струминно повільно як мінімум протягом 3-5 хвилин.

У хворих у стані нейтропенії лихоманка найчастіше буває ознакою інфекції. У даному випадку можна розпочати емпіричну терапію препаратом Зоперцин® до того, як будуть відомі результати посіву на чутливість до антибіотиків.

У дорослих та дітей віком старше 12 років із нормальною функцією нирок

Рекомендована добова доза складає 12 г піперациліну/1,5 г тазобактаму, тобто 4,5 г препарату Зоперцин®, кожні 8 годин (3 рази на добу). Загальна доза препарату Зоперцин® залежить від тяжкості та від обмеження поширення інфекції і може змінюватися від 2/0,25 г (2 г піперацилін/0,25 г тазобактам) до 4,5 г (4 г піперацилін/0,5 г тазобактам), кожні 6-8 годин (3-4 рази на добу).

Для хворих із лихоманкою, яка виникла на фоні нейтропенії, рекомендована доза складає 4,5 г препарату Зоперцин® (4 г піперациліну/0,5 г тазобактаму) кожні 6 годин (4 рази на добу) у комбінації з аміноглікозидами.

У пацієнтів літнього віку із нормальною функцією нирок рекомендовану добову дозу препарату Зоперцин® можна застосовувати таку ж саму як і у дорослих (крім випадків з порушенням функції печінки).
Застосування хворим (дорослі, пацієнти літнього віку та діти віком старше 12 років) з нирковою недостатністю.

При призначенні препарату хворим з нирковою недостатністю або хворим, які знаходяться на гемодіалізі, необхідно скорегувати дози та інтервал між ними залежно від ступеня ниркової недостатності.

Для пацієнтів з нирковою недостатністю рекомендуються дози, наведені у таблиці.

Таблиця 1.

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Рекомендована доза препарату Зоперцин®
20–80	4,5 г кожні 8 годин
< 20	4,5 г кожні 12 годин

Для пацієнтів, які знаходяться на гемодіалізі максимальна добова доза складає 8 г/1 г піперациліну/тазобактаму. Оскільки під час гемодіалізу 30-50 % піперациліну видаляється через 4 години, необхідно призначення додатково 2 г/0,25 г піперациліну/тазобактаму після кожного сеансу діалізу. У пацієнтів з нирковою та печінковою недостатністю у підбірці дози може допомогти визначення концентрації препарату Зоперцин® у сироватці крові.

Дітям від 2 до 12 років із нормальною функцією нирок

Зоперцин® рекомендовано застосовувати тільки при нейтропенії або при ускладненій формі гострого апендициту.

При нейтропенії. Хворим із лихоманкою, яка виникла на фоні нейтропенії, у комбінації з аміноглікозидами: дітям з нормальною функцією нирок та вагою менше 50 кг доза має складати 90 мг (80 мг піперациліну/10 мг тазобактаму) кг маси тіла кожні

6 годин у комбінації з відповідною дозою аміноглікозиду, не перевищуючи 4,5 г (4 г піперациліну/0,5 г тазобактаму) кожні 6 годин (4 рази на добу).

У дітей з масою тіла понад 50 кг доза відповідає дорослій та вводиться у комбінації з аміноглікозидом у відповідній дозі.

При ускладненій формі гострого апендициту

У дітей з вагою до 40 кг та нормальною функцією нирок рекомендована доза складає 112,5 мг препарату Зоперцин® (100 мг піперациліну/12,5 мг тазобактаму) кг маси тіла кожні 8 годин, не перевищуючи 4,5 г (4 г піперациліну/0,5 г тазобактаму) кожні 8 годин (3 рази на добу).

Дітям вагою понад 40 кг та нормальною функцією нирок доза відповідає дорослій.

Дітям від 2 до 12 років із нирковою недостатністю.

При призначенні препарату хворим із нирковою недостатністю, необхідно скорегувати дози та інтервал між ними залежно від ступеня ниркової недостатності.

Для пацієнтів з нирковою недостатністю рекомендуються дози, наведені у таблиці.

Таблиця 2.

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Рекомендована доза піперацилін/тазобактам	Кратність введення	Максимальна добова доза
≥40	Підбір дози не вимагається		
20-39	90 мг (80 мг піперацилін/10 мг тазобактам) кг маси тіла	Кожні 8 годин	Сумарна доза не більше 12 г /1,5 г на добу
<20	90 мг (80 мг піперацилін/10 мг тазобактам) кг маси тіла	Кожні 12 годин	Сумарна доза не більше 8 г /1 г на добу

Рекомендована доза для дітей, які знаходяться на гемодіалізі, з масою тіла 50 кг – 45 мг (40 мг піперацилін/5 мг тазобактам)/кг маси тіла на добу, вводити кожні 8 годин.

Вищезазначені зміни дозування – тільки приблизні. Кожному пацієнту необхідно провести ретельний моніторинг для визначення ознак токсичності лікарського засобу.

Доза та кратність введення препарату мають бути відповідно скореговані.

Застосування хворим з печінковою недостатністю.

Для хворих з печінковою недостатністю непотрібно індивідуального підбору дози препарату Зоперцин®.

Тривалість терапії. Хворим з лихоманкою, яка виникла на фоні нейтропенії, введення препарату слід продовжувати, як мінімум протягом 48 годин після зникнення клінічних ознак та симптомів інфекції. Для іншої патології тривалість терапії визначається тяжкістю інфекційного процесу, а також динамікою клінічних та бактеріологічних показників.

При ускладненій формі гострого апендициту дітям віком від 2 років до 12 років рекомендується проводити лікування мінімум 5 днів та максимум 14 днів.

Рекомендації щодо змішування та розведення

Тільки для внутрішньовенного введення.

Для внутрішньовенного струминного введення вміст флакона, що містить 4,5 г препарату, розводять у 20 мл одного із розчинів (застосовують стерильну голку та шприц, неруйнівний метод). Для приготування розчину для внутрішньовенного введення як розчинник використовують 0,9% розчин натрію хлориду, 5% розчин глюкози, стерильну воду для ін'єкцій. Струшують до повного розчинення. Речовина розчиняється повністю, не залишаючи ніякого нерозподіленого залишку, отримуємо прозорий безбарвний або ледь жовтуватого кольору розчин. Дозу слід вводити протягом 3-5 хвилин.

Для внутрішньовенного краплинного введення вміст флакона, що містить 4,5 г препарату, розводять у 20 мл 0,9% розчину натрію хлориду, далі одержаний розчин можна розвести до бажаного об'єму (наприклад, від 50 мл до 500 мл) одним з сумісних розчинників для внутрішньовенного введення.

Таблиця 3.

Дозування/ флакон (піперацилін/ тазобактам)	Необхідний об'єм розчинника	Зоперцин® необхідний об'єм розчинника 0,9% натрію хлориду для внутрішньовенного введення протягом 30 хвилин	Зоперцин® отримана концентрація
4 г + 0,5 г	20 мл	100 мл	45 мг/мл
		150 мл	30 мг/мл

Струшують до повного розчинення. Речовина розчиняється повністю, не залишаючи ніякого нерозподіленого залишку отримуємо прозорий безбарвний або ледь жовтуватого кольору розчин. Дозу слід вводити протягом 30 хвилин.

Приготування розчину для переведення сухої лікарської форми у рідку необхідно

Виконувати у стерильних умовах.

Побічні реакції. У більшості випадків побічні дії при застосуванні препарату Зоперцин® не були тяжкими – діарея, блювання, нудота, висипання – переносилися пацієнтами, не потребуючи відміни. За частотою виникнення ця побічна дія становить (□1/100 – □1/10).

Дані про побічні реакції, наведені нижче, класифіковані за органами і системами та за частотою їх виникнення. Застосовується така класифікація частотою виникнення побічних ефектів: дуже часто (□1/10); часто (□1/100 – □1/10); нечасто (□1/1000 – □1/100); рідко (□1/10000 – □1/1000); дуже рідко (□1/10000).

Таблиця 4.

Класифіковані за органами і системами, частотою виникнення	Побічні ефект и
<i>Інфекційні і паразитарні захворювання</i> нечасто	Грибкова суперінфекція (<i>Candida superinfection</i>)
<i>Кровотворна та лімфатична система:</i> нечасто	Лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія
рідко	Анемія, кровотечі (включаючи пурпуру, носові кровотечі, збільшення часу кровотечі), еозинофілія, гемолітична анемія
дуже часто	Агранулоцитоз, позитивна пряма реакція Кумбса, панцитопенія, збільшення часткового тромбопластинового часу, збільшення протромбінового часу, тромбоцитоз
<i>Порушення імунної системи:</i> нечасто	Реакції гіперчутливості
рідко	Анафілактичні/анафілактоїдні реакції (включаючи анафілактичний шок)
<i>Порушення метаболізму та харчування:</i> дуже рідко	Гіпоальбумінемія, зниження рівня глюкози сироватки крові, гіпопротеїнемія, гіпокаліємія
<i>Розлади нервової системи:</i> нечасто	Головний біль, безсоння
рідко	Запаморочення, слабкість
дуже рідко	Галюцинації
<i>Розлади серцево-судинної системи:</i> нечасто	Гіпотензія, флебіт, тромбофлебіт, відчуття жару
рідко	Тахікардія, аритмія
<i>Шлунково-кишкові розлади:</i> часто	Діарея, нудота, блювання
нечасто	Запори, диспепсія, жовтяниця, стоматит
рідко	Біль у животі, псевдомембранозний коліт, сухість у роті
<i>Розлади гепатобіліарної системи:</i> нечасто	Збільшення рівня гаммаглутамілтрансферази сироватки крові, підвищені показники АСТ або АЛТ і /або позитивна серологічна реакція при гепатиті В або С зумовлювали більший ризик розвитку печінкових побічних явищ в обох групах, підвищення білірубіну, лужної фосфатази
<i>Розлади дихальної системи:</i> рідко	Задишка
<i>Розлади ЛОР-органів:</i> рідко	Риніт
<i>Ураження шкіри та підшкірної клітковини:</i> часто	Висипання
нечасто	Свербіж, кропив'янка
рідко	Бульозний дерматит, поліморфна еритема, екзема
дуже рідко	Синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермоліз
<i>Порушення опорно-рухової системи:</i> рідко	Артралгія, м'язова слабкість

Розлади функції нирок та сечовивідних шляхів:	
нечасто	Підвищення креатиніну сироватки крові
рідко	Інтерстиціальний нефрит, ниркова недостатність
дуже рідко	Підвищення рівня азоту сечовини крові
Загальні порушення та реакції у місці введення препарату:	
нечасто	Жар, реакції у місці введення
рідко	Судоми, озноб

При застосуванні у високих дозах у пацієнта може розвинутися гіпернатріємія, тремор, енцефалопатія (особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю).

У хворих на муковісцидоз лікування піперациліном підвищувало вірогідність виникнення лихоманки та висипань.

Вплив на результати лабораторних та інших діагностичних досліджень.

Введення препарату Зоперцин® може призвести до псевдопозитивної реакції на глюкозу у сечі при використанні реакції з солями міді, що характерно і для інших пеніцилінів. Рекомендується використовувати методи визначення глюкози, основані на ферментативному окисленні глюкози.

Передозування. Більшість небажаних симптомів, які спостерігаються при передозуванні (включаючи нудоту, блювання та діарею), мали місце і при введенні звичайних доз. У хворих може виникати підвищена нейром'язова збудливість або судоми при введенні доз, які перевищують рекомендовані (особливо при наявності ниркової недостатності). Лікування симптоматичне.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Немає адекватних досліджень. Під час вагітності Зоперцин® можна застосовувати лише у випадках, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Зоперцин® у незначних концентраціях проникає у грудне молоко, тому застосовувати препарат у період годування груддю можна лише у випадках, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для дитини, або припинити годування груддю на період застосування препарату.

Діти. Застосовують дітям віком від 2 років.

Особливості застосування. Перед початком лікування препаратом Зоперцин® необхідно детально дізнатися про наявність в анамнезі хворого реакцій гіперчутливості до пеніцилінів та цефалоспоринів, а також до інших алергенів.

При застосуванні препаратів пеніцилінової групи повідомлялося про тяжкі і рідко фатальні реакції гіперчутливості (анафілаксії) у хворих, які отримували лікування пеніцилінами. Тяжкі алергічні реакції можуть вимагати припинення введення антибіотиків, призначення адреналіну та інших невідкладних заходів.

Викликаний антибіотиками псевдомембранозний коліт може проявлятися тяжкою, постійною діареєю, яка може загрожувати життю хворого. Псевдомембранозний коліт може розпочатися під час або після антибактеріального лікування.

У окремих хворих, які отримували бета-лактаміантибіотики, виникали кровотечі.

Іноді ці реакції супроводжувалися змінами лабораторних параметрів згортання крові, таких як час згортання крові, агрегація тромбоцитів та протромбіновий час, частіше вони виникали у хворих з нирковою недостатністю. Якщо виникають ознаки кровотечі, слід припинити антибіотикотерапію та призначити відповідне лікування.

Під час призначення препарату Зоперцин® можливий псевдопозитивний результат проби на глюкозу у сечі при використанні методу, заснованого на відновленні іонів міді. Тому рекомендується проводити пробу, засновану на ферментативному окисленні глюкози.

Вміст натрію у флаконі препарату Зоперцин® по 4,5 г становить 217 мг (9,44 мЕкв), що може підвищувати загальний вміст надходження натрію в організм хворого. У хворих з низьким депо калію або у тих, хто одночасно приймає препарати, здатні зменшити рівень калію, може розвинутися гіпокаліємія; у таких хворих слід періодично проводити дослідження електролітів крові. Під час тривалого лікування можуть виникати лейкопенія та нейтропенія; таким чином, слід періодично визначати гематологічний статус хворого.

При тяжких інфекціях можна розпочати емпіричну терапію препаратом Зоперцин® до того, як будуть відомі результати посіву на чутливість до антибіотиків.

Короткочасне застосування високих доз антибіотиків для лікування гонореї може маскувати або відтермінувати симптоми інкубаційного періоду сифілісу, тому перед початком антибактеріальної терапії хворого на гонорею необхідно обстеження з метою виявлення сифілісу. Для дослідження зразка для виявлення бактерій сифілісу використовують темнопольний мікроскоп.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Дані відсутні.

У випадках, якщо під час лікування препаратом спостерігається запаморочення, судоми, слід утриматися від керування транспортними засобами та роботи з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При одночасному введенні піперациліну та векуронію піперацилін сприяв пролонгуванню блокади векуронієм нейром'язової передачі. Вірогідно, через їх подібний механізм дії блокада нейром'язової передачі, викликана будь-яким деполяризуючим міорелаксантом, може пролонгуватися у присутності піперациліну. При одночасному призначенні з гепарином, пероральними антикоагулянтами та іншими засобами, які впливають на систему згортання крові, у тому числі на функцію тромбоцитів, слід частіше проводити дослідження системи згортання крові у динаміці. Піперацилін може затримувати виведення метотрексату, отже, для попередження токсичного ефекту, необхідно слідкувати за рівнем метотрексату в сироватці крові у хворих.

Як і при використанні інших пеніцилінових антибіотиків, одночасне введення пробенециду та препарату Зоперцин® подовжує період напіввиведення та зменшує нирковий кліренс як піперациліну, так і тазобактаму; однак пікові концентрації обох препаратів в плазмі крові не змінюються.

Не виявлено фармакокінетичної взаємодії між препаратом Зоперцин® і ванкомицином. Піперацилін, у тому числі і при сумісному застосуванні з тазобактамом, не виявляв значущого впливу на фармакокінетику тобраміцину як у пацієнтів зі збереженою функцією нирок, так і у пацієнтів з легким і помірним ступенем порушення функції нирок. Фармакокінетика піперациліну, тазобактаму і метаболітів також значною мірою не змінювалася при призначенні тобраміцину.

Сумісне застосування з аміноглікозидами.

При змішуванні розчинів препарату Зоперцин® і аміноглікозидів можлива їх інактивація, тому ці препарати рекомендується вводити окремо. У ситуаціях, коли переважає сумісне застосування, розчини препарату Зоперцин® і аміноглікозидів необхідно готувати окремо. Для введення потрібно використовувати лише V-подібний катетер. При дотриманні всіх вище зазначених умов Зоперцин® можна вводити за допомогою V-подібного катетера лише з указаними в таблиці аміноглікозидами:

Таблиця 5.

Аміноглікозид	Доза (мг/мл)	Необхідний об'єм розчину	Концентрація розчину при внутрішньовенному введенні® (мг/мл)	Сумісний розчин
Амікацин*	250	143-33 мл	1,75-7,5	0,9 % розчин натрію хлориду або 5 % розчин декстрози

Гентаміцин*	40	57-12 мл	0,7-3,32	0,9 % розчин натрію хлориду або 5 % розчин декстрози
-------------	----	----------	----------	--

*час введення (див. інструкцію для медичного застосування)

Доза аміногліказиду залежить від маси тіла, характеру інфекції (серйозна або така, що загрожує життю) і функції нирок (кліренс креатиніну).

При сумісному внутрішньовенному введенні медичному персоналу необхідно виконувати ряд вимог, а саме :

- дотримання асептичних умов, застосовувати набір для внутрішньовенного введення протягом 24 годин;
- вести маркування на контейнері: прізвище пацієнта, час і дату введення
- час від часу вести перевірку стану розчину– прозорість, кольоровість, наявність сторонніх часток, видимих неозброєним оком.

Фармацевтична сумісність з іншими лікарськими засобами Зоперцин® не слід змішувати в одному шприці або крапельниці з іншими лікарськими препаратами, окрім гентаміцину, амікацину і вказаних вище розчинників, оскільки немає даних про сумісність.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка

Піперацилін – напівсинтетичний пеніцилін широкого спектра дії, активний проти грам-позитивних та грамнегативних аеробних та анаеробних бактерій, пригнічує активність бактерій шляхом інгібування формування клітинної перетинки та синтезу клітинної стінки. Тазобактам, сульфонове похідне триазолілметилпеніциланової кислоти, є інгібітором багатьох бета-лактамаз, включаючи плазмідні та хромосомні ферменти, які часто викликають стійкість до пеніцилінів та цефалоспоринів, включаючи цефалоспорини третього покоління. Тазобактам має лише невелику антибактеріальну активність.

Присутність тазобактаму у комбінованому препараті Зоперцин® підсилює та розширює антимікробний спектр піперациліну, включаючи бактерії, які продукують бета-лактамази, що зазвичайно нечутливі до нього та до інших бета-лактамних антибіотиків. Таким чином, Зоперцин® поєднує у собі властивості антибіотика широкого спектра дії та інгібітора бета-лактамаз Зоперцин® активний стосовно:

чутливі (аеробні грам-позитивні бактерії) – *Brevibacterium spp.*, *Corynebacterium xerosis*, *Corynebacterium spp.*, *Enterococcus durans*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus spp.*, *Gemella haemolysans*, *Gemella morbillorum*, *Lactococcus lactis cremoris*, *Listeria monocytogenes*, *Propionibacterium granulosum*, *Propionibacterium spp.*, *Staphylococcus aureus*, метицилін-чутливі, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus sciuri*, *Staphylococcus xylosus*,

Staphylococcus spp. (коагулаза-негативний), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus* β-негемолітичні групи А, *Streptococcus beta* гемолітичні групи D, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus milleri*, *Streptococcus milleri-group*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus morbillorum*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus viridans group*, *Streptococcus spp.*;

чутливі (аеробні грамнегативні бактерії) – *Acinetobacter anitratus*, *Acinetobacter lwoffii*, *Aeromonas sobria*, *Alcaligenens spp.*, *Branhamella catarrhalis*, *Burkholderia cepacia*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter farmeri*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Citrobacter spp.*, *Eikenella corrodens*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Escherichia hermannii*, *Escherichia vulneris*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus spp.*, *Klebsiella ornithinolytica*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella spp.*, *Morganella morganii*, *Pasteurella multocida*, *Proteus*, indole positive, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus spp.*, *Providencia stuartii*, *Providencia species*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas spp.*, *Salmonella arizonae*, *Salmonella species*, *Serratia liquefaciens*, *Serratia marcescens*, *Serratia odorifera*, *Serratia spp.*, *Shigella boydii*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*;

чутливі (анаеробні грам-позитивні бактерії) – *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium bifermentans*, *Clostridium*

butyricum, Clostridium cadaveris, Clostridium clostridiforme, Clostridium difficile, Clostridium hastiforme, Clostridium limosum, Clostridium perfringens, Clostridium ramosum, Clostridium tertium, Clostridium spp., Eubacterium aerofaciens, Eubacterium lentum, Eubacterium spp., Peptococcus asaccharolyticus, Peptococcus spp., Peptostreptococcus anaerobius, Peptostreptococcus magnus, Peptostreptococcus micros, Peptostreptococcus prevotii, Peptostreptococcus species;

чутливі (анаеробні грамнегативні бактерії) – *Bacteroides caccae, Bacteroides capillosus, Bacteroides distasonis, Bacteroides fragilis, Bacteroides fragilis group, Bacteroides ovatus, Bacteroides putredinis, Bacteroides stercoris, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides uniformis, Bacteroides ureolyticus, Bacteroides vulgatus, Bacteroides spp., Fusobacterium necrophorum, Fusobacterium nucleatum, Fusobacterium varium, Fusobacterium spp., Porphyromonas asaccharolytica, Porphyromonas gingivalis, Porphyromonas species, Prevotella bivia, Prevotella disiens, Prevotella intermedia, Prevotella melaninogenica, Prevotella oralis, Prevotella spp.;*

з проміжною чутливістю (аеробні грамозитивні бактерії) – *Enterococcus avium, Enterococcus faecium, Propionibacterium acnes;*

з проміжною чутливістю (аеробні грамнегативні бактерії) – *Acinetobacter baumannii, Acinetobacter calcoaceticus, Acinetobacter spp., Enterobacter aerogenes, Pseudomonas stutzeri, Stenotrophomonas maltophilia* ;

стійкі (аеробні грамозитивні бактерії) – *Corynebacterium jeikeium, Staphylococcus коагулаза-негативний (метицилін-резистентний);*

стійкі (аеробні грамнегативні бактерії) – *Legionella spp., Stenotrophomonas maltophilia.*

Нижче наведені мінімальні інгібуючі концентрації (МІС)

Таблиця 6.

	чутлива	проміжна чутливість	стійка
Enterobacteriaceae	< 16 мг/л	32-64 мг/л	> 128 мг/л
Pseudomonas spp.	< 64 мг/л	-	> 128 мг/л
Staphylococcus spp.	< 8 мг/л	-	> 16 мг/л
* Streptococcus spp.	< 1 мг/л	-	> 2 мг/л
Anaerobes	< 32 мг/л	64 мг/л	> 128 мг/л

* Рівень поширеності набутої резистентності може варіювати у різних географічних зонах та періодах часу для окремих видів.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Середні значення концентрації піперациліну і тазобактаму у плазмі крові у рівноважному стані наведені у таблицях 7-8. Максимальні концентрації піперациліну і тазобактаму у плазмі крові досягаються одразу ж після завершення внутрішньовенного введення. Концентрація піперациліну, введеного у комбінації з тазобактамом, схожа з такою при введенні піперациліну в еквівалентній дозі у вигляді монотерапії.

Рівень рівноважної концентрації у плазмі у дорослих після 5-хвилинного внутрішньовенного введення піперациліну і тазобактаму.

Рівень концентрації піперациліну у плазмі крові (мк/мл):

Таблиця 7.

Доза піперациліну / тазобактаму	5 хв*	0,5 години	1 година	2 години	3 години	4 години
4,5 г	364	165	92	37	16	7

Рівень концентрації тазобактаму у плазмі крові (мк/мл)

Доза піперациліну / тазобактаму	5 хв*	0,5 години	1 година	2 години	3 години	4 години
4,5 г	34,3	17,9	10,8	4,8	2,0	0,9

*закінчення 5-хвилинного введення.

Рівень рівноважної концентрації у плазмі крові у дорослих після 30-хвилинного внутрішньовенного введення піперациліну і тазобактаму.

Рівень концентрації піперациліну у плазмі крові (мк/мл):

Таблиця 8.

Доза піперациліну/ тазобактаму	30 хв*	1 година	1,5 години	2 години	3 години	4 години
4,5 г	298	141	87	47	16	7

Рівень концентрації тазобактаму у плазмі крові (мк/мл)

Доза піперациліну/ тазобактаму	30 хв*	1 година	1,5 години	2 години	3 години	4 години
4,5 г	33,8	17,3	11,7	6,8	2,8	1,3

*закінчення 30-хвилинного введення.

Розподіл. Зв'язування з білками як піперациліну, так і тазобактаму складає приблизно 30 %, при цьому присутність тазобактаму не впливає на зв'язування піперациліну, а присутність піперациліну на зв'язування тазобактаму. Піперацилін/тазобактам широко розподіляються у тканинах і рідинах організму, у тому числі в слизовій оболонці кишечника, слизовій оболонці жовчного міхура, легенях, жовчі, у репродуктивній системі жінки (матці, яєчниках і фалопієвих трубах) і кістках. Середні концентрації у тканинах складають від 50 % до 100 % концентрації у плазмі крові. Даних про проникнення через гематоенцефалічний бар'єр немає.

Біотрансформація. У результаті метаболізму піперацилін перетворюється у дезетилово похідне, що володіє низькою активністю; тазобактам- у неактивний метаболіт.

Виведення. Піперацилін і тазобактам виводяться нирками за допомогою клубочкової фільтрації і канальцевої секреції. Піперацилін швидко виводиться у незміненому вигляді, 68 % прийнятої дози виявляється в сечі. Тазобактам і його метаболіти швидко виводяться за допомогою ниркової екскреції, 80 % прийнятої дози виявляється у незміненому вигляді, а кількість, що залишилася, у вигляді метаболітів. Після чого подальша екскреція піперациліну, тазобактаму і дезетилпіперациліну з жовчю незначна.

Після призначення одноразової і повторних доз препарату Зоперцин® здоровим добровольцям період напіввиведення піперациліну і тазобактаму з плазми крові варіює від 0,7 години до 1,2 години і не залежав від дози препарату або тривалості інфузії. При зниженні кліренсу креатиніну період напіввиведення піперациліну і тазобактаму подовжується.

Порушення функції нирок при зниженні кліренсу креатиніну періоди напіввиведення піперациліну і тазобактаму збільшуються. При зниженні кліренсу креатиніну нижче 20 мл/хв періоди напіввиведення піперациліну і тазобактаму зростають відповідно у 2 і 4 рази порівнянно з такими у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Під час гемодіалізу виводиться від 30 % до 50 % піперациліну і 5 % доз тазобактаму у формі метаболіту. При проведенні перитонеального діалізу виводиться відповідно близько 6 % і 21 % піперациліну і тазобактаму, причому 18 % тазобактаму виводиться у формі його метаболіту.

Порушення функції печінки: хоча у пацієнтів з порушенням функції печінки періоди напіввиведення піперациліну і тазобактаму збільшуються, корегування дози не вимагається.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: білого або майже білого кольору кристалічний порошок, розчин порошку має бути прозорим безбарвним або ледь жовтуватого кольору, вільним від сторонніх часток видимих неозброєним оком, рН розчину 5-7.

Несумісність. Зоцерцин® не слід змішувати в одному шприці або крапельниці з іншими лікарськими засобами, крім гентаміцину, амікацину і вказаних вище розчинників, оскільки немає даних про сумісність. При застосуванні препарату Зоцерцин® сумісно з іншими антибіотиками препарати слід вводити окремо. З урахуванням хімічної нестабільності препарат Зоцерцин® не слід застосовувати сумісно з розчинами, що містять натрію гідрокарбонат. Зоцерцин® не слід добавляти у препарати крові або гідролізат альбуміну.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Порошок зберігати при температурі не вище 25 °С у захищеному від світла та недоступному для дітей місці.

Свіжоприготовлений розчин для внутрішньовенного введення придатний для застосування протягом 24 годин при температурі не вище 25 °С або 48 годин при охолодженні (2–8 °С).

Упаковка. По 4,5 г порошку у флаконі на 30 мл з прозорого скла. По 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Орхід Хелтхкер (відділення Орхід Кемікаленд Фармасьютікалс Лімітед)
Індія.

Місцезнаходження. 911, Джи Ай Ді Сі, Макарпура, Вадодара – 390010 Гуджарат, Індія.