

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**ПІПЕРАЦИЛІН-ТАЗОБАКТАМ-ТЕВА**  
**(PIPERACILLIN-TAZOBACTAM-TEVA)**

**Склад:**

*діючі речовини:* піперацилін, тазобактам;

1 флакон містить піперациліну 2 г у вигляді піперациліну натрію, тазобактаму 0,25 г у вигляді тазобактаму натрію або піперациліну 4 г у вигляді піперациліну натрію, тазобактаму 0,5 г у вигляді тазобактаму натрію;

*допоміжна речовина:* натрію гідрокарбонат.

**Лікарська форма.** Порошок для розчину для інфузій.

**Фармакотерапевтична група.**

Комбінації пеніцилінів, у тому числі з інгібіторами β-лактамаз. Код АТС01С R05.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

**Дорослі.**

Інфекції середньої тяжкості, спричинені чутливими до препарату штамми мікроорганізмів:

- інфекції нижніх дихальних шляхів;
- інфекції сечовидільної системи;
- інфекції шкіри і м'яких тканин;
- внутрішньочеревні інфекції;
- септицемія;
- бактеріальні інфекції у хворих з нейтропенією, у комбінації з аміноглікозидами.

**Діти віком від 2 до 12 років.**

- Апендицит (ускладнений розривом апендикса, перитонітом і/або абсцедуванням);
- бактеріальні інфекції у хворих з нейтропенією, у комбінації з аміноглікозидами.

Піперацилін-Тазобактам-Тева призначають для лікування полімікробних інфекцій, у тому числі при підозрі на грампозитивні та грамнегативні аеробні та/або анаеробні мікроорганізми (внутрішньочеревні, шкіри та підшкірної клітковини, нижніх відділів респіраторного тракту).

**Протипоказання.**

Алергічні реакції на будь-які пеніциліни, цефалоспорины чи інгібітори β-лактамази.

**Спосіб застосування та дози.**

Піперацилін-Тазобактам-Тева можна вводити повільно як внутрішньовенну інфузію (протягом більше 30 хв).

**Інструкція щодо приготування розчину.**

Вміст флакона, що містить піперациліну/тазобактаму 2 г/0,25 г або піперациліну/тазобактаму 4 г/0,5 г, розводять відповідно в 10 мл або 20 мл одного з вищезазначених розчинників.

Після розчинення розчин потрібно розвести до бажаного об'єму (від 50 мл до 150 мл) одним з нижчезазначених розчинників:

- 0,9 % розчин хлориду натрію для ін'єкцій;
- 5 % водний розчин глюкози;
- стерильна вода для ін'єкцій (максимальний рекомендований об'єм для однієї дози становить 50 мл).

**Об'ємне заміщення.** Кожен грам ліофілізованого порошку піперациліну-тазобактаму має показник об'ємного заміщення 0,7 мл.

2 г/0,25 г піперациліну/тазобактаму замінить 1,58 мл.

Дозування піперациліну/тазобактаму	Необхідний об'єм розчинника*	Кінцевий об'єм інфузії піперациліну/тазобактаму (0,9 % хлорид натрію)	Кінцева концентрація інфузії піперациліну/тазобактаму
2 г/0,25 г	10 мл	100 мл	23 мг/мл
		150 мл	15 мг/мл
<b>ТРИВАЛІСТЬ ІНФУЗІЇ: 20 – 30 ХВИЛИН</b>			

\*стерильна вода для ін'єкцій, 0,9 % розчин хлориду натрію для ін'єкцій, 5 % розчин глюкози.

4 г/0,5 г піперациліну/тазобактаму замінить 3,15 мл.

Дозування піперациліну/тазобактаму	Необхідний об'єм розчинника*	Кінцевий об'єм інфузії піперациліну/тазобактаму (0,9 % хлорид натрію)	Кінцева концентрація інфузії піперациліну/тазобактаму
4 г/0,5 г	20 мл	100 мл	45 мг/мл
		150 мл	30 мг/мл
<b>ТРИВАЛІСТЬ ІНФУЗІЇ: 20 – 30 ХВИЛИН</b>			

\*стерильна вода для ін'єкцій, 0,9 % розчин хлориду натрію для ін'єкцій, 5 % розчин глюкози.

### Інструкція щодо перевірки, яку має виконати медичний працівник під час інфузії.

1. Зона введення повинна бути стерильною; система для введення не повинна використовуватися більше 24 годин.
2. На флаконі для інфузій має бути етикетка із зазначенням імені пацієнта, назви та кількості доданого розчинника, дати та часу додавання (включаючи, при можливості, нову дату чи час закінчення терміну придатності).
3. Час від часу потрібно перевіряти процес здійснення внутрішньовенної інфузії. У випадку помутніння, кристалізації, зміни кольору чи будь-яких інших ознак взаємодії чи забруднення інфузію потрібно припинити.

Для зменшення ризику мікробної контамінації піперацилін-тазобактам слід використовувати відразу після приготування розчину.

Якщо розчин не використано відразу, особа, яка здійснить подальше введення препарату, несе відповідальність за умови та час зберігання до введення.

Невикористаний розчин потрібно знищити.

Пацієнти з нейтропенією із симптомами інфекції (наприклад з гарячкою) повинні отримати термінову емпіричну терапію антибіотиками до отримання результатів лабораторного дослідження.

Дорослі та діти віком від 12 років з нормальною функцією нирок Звичайна доза для дорослих та дітей віком від 12 років становить 4,5 г Піперациліну-Тазобактаму-Тева (4 г піперациліну/0,5 г тазобактаму) кожні 8 годин.

Добова доза Піперациліну-Тазобактаму-Тева залежить від складності та локалізації інфекції та може змінюватися від 2 г/0,25 г (2 г піперациліну/0,25 г тазобактаму) до 4,5 г (4 г піперациліну/0,5 г тазобактаму), що вводяться кожні 6-8 годин.

При нейтропенії рекомендована доза становить 4,5 г Піперациліну-Тазобактаму-Тева (4 г піперациліну/0,5 г тазобактаму), що вводяться кожні 6 годин у комбінації з аміноглікозидами.

Пацієнти літнього віку з нормальною функцією нирок Пацієнтам літнього віку піперацилін-тазобактам можна вводити в тому ж дозуванні, що й дорослим, за винятком хворих з нирковою недостатністю (див. нижче).

Ниркова недостатність у дорослих, людей літнього віку та дітей Для пацієнтів з нирковою недостатністю внутрішньовенну дозу препарату потрібно коригувати залежно від ступеня порушення функції нирок.

Рекомендована добова доза становить:

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Рекомендована доза піперациліну/тазобактаму
20 - 80	Добова доза: 12 г/1,5 г. Розподілені дози: 4 г/0,5 г кожні 8 годин.
<20	Добова доза: 8 г/1 г. Розподілені дози: 4 г/0,5 г кожні 12 годин.

Для пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, максимальна добова доза становить 8 г/1,5 г Піперациліну-Тазобактаму-Тева. Крім того, у зв'язку з тим що гемодіаліз виводить 30-50 % піперациліну за 4 години, необхідно вводити одну додаткову дозу 2 г/0,25 г піперациліну-тазобактаму після кожного діалізу. Для пацієнтів з нирковою та печінковою недостатністю визначення рівнів піперациліну-тазобактаму в сироватці забезпечить адекватне коригування дози.

Діти віком від 2 до 12 років з нормальною функцією нирок та з масою тіла менше 50 кг.

Нейтропенія. Дозу слід відкоригувати до 90 мг/кг (80 мг піперациліну/10 мг тазобактаму) та вводити кожні 6 годин у комбінації з аміноглікозидами, не перевищуючи 4,5 г (4 г піперациліну/0,5 г тазобактаму) кожні 6 годин.

Діти з масою тіла понад 50 кг. Доза відповідає дорослій.

Апендицит з ускладненнями. Для лікування дітей віком від 2 до 12 років з масою тіла до 40 кг дозу потрібно відкоригувати до 112,5 мг/кг (100 мг піперациліну/12,5 мг тазобактаму) та вводити кожні 8 годин, не перевищуючи 4,5 г (4 г піперациліну/0,5 г тазобактаму) кожні 8 годин. Дітям з масою тіла понад 40 кг з нормальною функцією нирок застосовують дозу як у дорослих.

Оскільки досвід застосування Піперациліну-Тазобактаму-Тева дітям в педіатричній практиці обмежений, його застосовують дітям лише як лікування нейтропенії чи апендициту з ускладненнями.

Ниркова недостатність у дітей віком до 2 років. Для дітей з нирковою недостатністю внутрішньовенну дозу препарату слід коригувати залежно від стану ниркової функції:

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Рекомендована доза піперациліну/тазобактаму
≥40	Коригування дози не потрібне.
29 - 39	90 мг (80 мг піперациліну/10 мг тазобактаму)/кг кожні 8 годин, не перевищуючи 13,5 г/добу (12 г піперациліну/1,5 г тазобактаму/добу)
<20	90 мг (80 мг піперациліну/10 мг тазобактаму)/кг кожні 12 годин, не перевищуючи 9 г/добу (8 г піперациліну/1 г тазобактаму/добу)

Для дітей з масою тіла ≤50 кг, які перебувають на гемодіалізі, рекомендована доза становить 45 мг (40 мг піперациліну/5 мг тазобактаму)/кг кожні 8 годин.

Слід уважно спостерігати за станом пацієнтів та контролювати появу симптомів токсичності препарату.

Дозу та інтервал введення слід коригувати відповідним чином.

Печінкова недостатність. Коригування дози не потрібне.

Тривалість лікування. Для визначення тривалості лікування потрібно керуватися тяжкістю інфекції, станом хворого та результатами бактеріологічного обстеження.

При гострих інфекціях тривалість лікування Піперациліном-Тазобактамом-Тева становить 48 годин, до зникнення клінічних симптомів чи гарячки.

При лікуванні апендициту з ускладненнями у дітей рекомендована тривалість лікування становить від 5 до 14 днів.

### ***Побічні реакції.***

Найчастіше повідомляють про такі побічні дії препарату (≥1 % - ≤10 %): діарея, нудота, блювання та висипання.

Побічні дії зазначені за частотою виникнення: дуже часто (≥1/10); часто (≥1/100 - <1/10); нечасто (≥1/1000 - <1/100); рідко (≥1/10 000 - <1/1000); дуже рідко (<1/10 000) та невідомо (неможливо оцінити за наявними даними).

*Інфекції та інвазії.* Нечасто: кандидозна суперінфекція.

*З боку кровотворної та лімфатичної системи.* Нечасто: тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія. Рідко: анемія, прояви кровотечі (в тому числі пурпура, носові кровотечі, пролонгація часу кровотечі), еозинофілія, гемолітична анемія. Дуже рідко: агранулоцитоз, позитивна пряма проба Кумбса, панцитопенія, пролонгований частковий тромбопластиновий час, пролонгований протромбіновий час, тромбоцитоз.

*З боку імунної системи.* Нечасто: реакції гіперчутливості. Рідко: анафілактичні/анафілактоїдні реакції (в тому числі шок).

*Порушення обміну речовин та травлення.* Дуже рідко: гіпоальбумінемія, гіпоглікемія, гіпопротеїнемія, гіпокаліємія.

*З боку нервової системи.* Нечасто: головний біль, безсоння. Рідко: м'язова слабкість, галюцинації, судоми, сухість у роті.

*З боку серцево-судинної системи.* Нечасто: артеріальна гіпотензія, флебіт, тромбофлебіт. Рідко: припливи крові.

*З боку травного тракту.* Часто: діарея, нудота, блювання. Нечасто: запор, диспепсія, жовтяниця, стоматит. Рідко: біль у животі, псевдомембранозний коліт, гепатит.

*Гепатобіліарні порушення.* Нечасто: підвищення рівнів АЛТ та АСТ. Рідко: підвищення рівнів білірубину, лужної фосфатази крові, гама-глутамілтрансферази, гепатит.

*З боку шкіри та підшкірної тканини.* Часто: висипання. Нечасто: свербіж, кропив'янка, еритема. Рідко: бульозний дерматит, мультиформна еритема, підвищення потовиділення, екзема, екзантема. Дуже рідко: синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

*З боку скелетно-м'язової системи, сполучної тканини та кісток.* Рідко: артралгія, міалгія.

*З боку нирок та сечовидільної системи.* Нечасто: підвищення рівня креатиніну в крові. Рідко: інтерстиціальний нефрит, ниркова недостатність. Дуже рідко: підвищення рівня азоту сечовини крові.

*Загальні розлади та стани у місці введення препарату.* Нечасто: гарячка, місцеві реакції. Рідко: озноб, втомлюваність, набряк.

Терапія піперациліном у пацієнтів з кістозним фіброзом супроводжувалась підвищенням кількості випадків гарячки та висипань.

Прийом високих доз бета-лактамних антибіотиків, особливо пацієнтами з нирковою недостатністю, може призвести до енцефалопатії (зміни стану свідомості, міоклонія, судоми).

### ***Передозування.***

***Симптоми.*** У постмаркетинговий період були повідомлення про передозування препарату. Про більшість таких випадків, включаючи нудоту, блювання та діарею, повідомляли при введенні звичайних рекомендованих доз препарату. У пацієнтів може спостерігатися нервово-м'язове збудження чи судоми при перевищенні рекомендованих доз для внутрішньовенного введення (особливо у хворих з нирковою недостатністю).

***Лікування.*** У випадку передозування подальше введення піперациліну-тазобактаму потрібно припинити. Специфічний антидот невідомий.

Лікування – підтримуюче та симптоматичне, залежно від стану пацієнта. У випадку невідкладної допомоги необхідні заходи інтенсивної терапії, такі ж як і при передозуванні піперациліну.

Надмірну концентрацію піперациліну чи тазобактаму в сироватці крові можна знизити за допомогою гемодіалізу.

У випадку моторного збудження чи судом можна призначити спазмолітичні препарати (наприклад діазепам чи барбітурати).

У випадку тяжких анафілактичних реакцій потрібно розпочати звичайні профілактичні заходи.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

***Вагітність.*** На даний час немає належних та добре контрольованих досліджень комбінації піперацилін /тазобактам чи піперациліну, чи тазобактаму окремо, проведених за участю вагітних жінок. Піперацилін-Тазобактам-Тева проникає через плаценту. Препарат можна застосовувати в період вагітності лише у тих випадках, коли очікувана користь перевищує потенційний ризик для жінки та плода.

Період годування груддю. Піперацилін у незначних концентраціях виділяється у грудне молоко, концентрація тазобактаму в грудному молоці не досліджувалася. Тому препарат можна застосовувати в період годування груддю лише у тих випадках, коли очікувана користь перевищує потенційний ризик для жінки та плода.

**Діти.** Препарат не застосовують дітям віком до 2 років.

### **Особливі заходи безпеки.**

При застосуванні терапії препаратами пеніцилінової групи, у тому числі Піперациліном-Тазобактамом-Тева, повідомлялося про серйозні, а інколи й летальні алергічні реакції (анафілактичні/анафілактоїдні, включаючи шок). До таких реакцій найбільш схильні хворі з гіперчутливістю до численних алергенів в анамнезі.

Також повідомлялося про тяжкі реакції, що розвинулися при лікуванні цефалоспоринами у пацієнтів з гіперчутливістю до пеніциліну в анамнезі. Якщо алергічні реакції мали місце під час терапії Піперациліном-Тазобактамом-Тева, введення антибіотиків потрібно припинити. Серйозні реакції гіперчутливості можуть потребувати введення адреналіну чи застосування інших невідкладних заходів.

До початку лікування Піперациліном-Тазобактамом-Тева слід дізнатися про наявність в анамнезі пацієнта алергічних реакцій на пеніциліни, цефалоспорини та інші алергени.

У разі виникнення тяжкої, персистуючої діареї слід враховувати можливість розвитку псевдомембранозного коліту, викликаного антибіотиками, що становить загрозу для життя.

Його симптоми можуть проявитися під час або після антибактеріального лікування. В таких випадках слід негайно припинити введення препарату та розпочати відповідне лікування (наприклад пероральне застосування метронідазолу або ванкоміцину). Засоби, які пригнічують перистальтику, протипоказані.

### **Особливості застосування.**

Оскільки під час пролонгованої терапії можуть розвинутися лейкопенія та нейтропенія, слід проводити періодичний моніторинг показників крові.

При прийомі великих доз препарату (особливо пацієнтами з порушеною функцією нирок), як і при лікуванні іншими препаратами з групи пеніцилінів, можуть розвинутися неврологічні ускладнення у вигляді судом. При тривалому лікуванні необхідно періодично контролювати функцію нирок, печінки. У деяких пацієнтів, які приймали бета-лактамі антибіотики, спостерігалися симптоми кровотечі. Інколи подібні реакції були пов'язані з порушеннями коагуляції, а саме: часу згортання крові, агрегації тромбоцитів та протромбінового часу. Найчастіше подібні порушення спостерігалися у пацієнтів з нирковою недостатністю. У випадку виявлення кровотечі введення антибіотиків слід припинити та призначити відповідне лікування.

Як і у випадку введення інших антибіотиків, потрібно постійно пам'ятати про можливість виникнення потреби у наданні невідкладної допомоги, особливо під час тривалого лікування.

Для виявлення будь-якої суперінфекції може знадобитися мікробіологічне спостереження. При появі ознак суперінфекції слід вжити відповідних заходів.

Як і у випадку прийому інших препаратів із групи пеніцилінів, при перевищенні рекомендованих доз у пацієнтів можуть розвинутися нервово-м'язове збудження чи судоми.

Даний препарат містить 213,9 мг натрію на флакон 2 г0,25 г Піперациліну-Тазобактаму-Тева або 427,9 мг натрію на флакон 4 г0,5 г Піперациліну-Тазобактаму-Тева, прийом якого може підвищити загальний рівень натрію в організмі пацієнта. Останнє слід брати до уваги хворим, які перебувають на дієті з низьким вмістом натрію.

У пацієнтів з низьким рівнем калію в організмі або у тих, які приймають калійзнижувальні препарати, може розвинутися гіпокаліємія. У таких хворих потрібно періодично контролювати електролітний баланс. Може спостерігатися незначне підвищення показників печінкових проб.

Антимікробні препарати, що вводяться у високих дозах протягом короткого періоду часу для лікування гонореї, можуть приховувати або відстрочувати появу симптомів сифілісу. Тому до початку лікування пацієнти з гонореєю повинні також здати аналізи на сифіліс. У пацієнтів з первинним ураженням слід провести мікроскопію в темному полі, а також провести (як мінімум за 4 місяці) серологічні тести.

При застосуванні пеніцилінів (зокрема піперациліну) пацієнтам із кістозним фіброзом може спостерігатися гарячка та висипання.

### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

Вплив препарату на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами не встановлений.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

**Пробенецид.** Одночасне застосування пробенециду та Піперациліну-Тазобактаму-Тева призводить до пролонгації періоду напіввиведення та зменшення ниркового кліренсу як піперациліну, так і тазобактаму. Однак це не впливає на максимальну концентрацію в плазмі жодного з препаратів.

**Антибіотики.** Піперацилін сам чи в комбінації з тазобактамом не викликає клінічно значущих змін фармакокінетики тобраміцину в пацієнтів з нормальною функцією нирок та з нирковою недостатністю легкого та середнього ступеня тяжкості. Прийом тобраміцину особливо не порушував фармакокінетику піперациліну, тазобактаму та метаболіту М1. Також не було відмічено клінічно значущої взаємодії між фармакокінетикою Піперациліну-Тазобактаму-Тева та ванкоміцину у здорових дорослих з нормальною функцією нирок.

У зв'язку з фізичною несумісністю аміноглікозиду з бета-лактамами антибіотиками *in vitro* не можна змішувати Піперацилін-Тазобактам-Тева та аміноглікозиди. Рекомендується вводити їх окремо. У випадку, якщо призначено одночасну терапію аміноглікозидами, порошок Піперациліну-Тазобактаму-Тева для приготування розчину для ін'єкцій та аміноглікозид потрібно розчиняти та розводити окремо.

**Антикоагулянти.** При одночасному застосуванні з гепарином, пероральними антикоагулянтами та іншими препаратами, які можуть впливати на систему коагуляції крові, в тому числі функцію тромбоцитів, слід регулярно проводити контроль коагуляційних проб.

**Векуроній.** Одночасне застосування піперациліну з векуронієм призводить до пролонгації нервово-м'язової блокади. З огляду на подібний механізм дії очікується, що нервово-м'язова блокада, викликана будь-яким неполяризаційним міорелаксантом, може бути пролонгована при введенні піперациліну. Це потрібно враховувати, у випадку застосування Піперациліну-Тазобактаму-Тева під час проведення оперативних втручань.

**Метотрексат.** Піперацилін може зменшити виведення метотрексату. У пацієнтів, які приймають метотрексат, потрібно контролювати його рівень у сироватці крові.

**Вплив на лабораторні аналізи.** Як і при застосуванні інших препаратів пеніцилінової групи, результатом введення Піперацилін-Тазобактам-Тева може стати хибнопозитивна реакція на присутність глюкози в сечі (редукційним методом). Рекомендується застосовувати тести на присутність глюкози на основі ферментативних глюкозооксидазних реакцій.

Були повідомлення про позитивні результати тесту ІФА (імуноферментний аналіз *Platelia Aspergillus Bio-Rad Laboratoriz* у пацієнтів, яким робили ін'єкції Піперациліну-Тазобактаму-Тева, та у яких згодом не виявляли аспергільозу. Також повідомляли про перехресні реакції з неаспергільозними полісахаридами та поліфуранозами в тесті *Platelia Aspergillus IFA Bio-Rad Laboratoriz*. Тому позитивні реакції аналізів пацієнтів, яким вводять Піперацилін-Тазобактам-Тева, потрібно трактувати обережно та підтверджувати іншими діагностичними методами.

### **Фармакологічні властивості.**

Комбінований антибактеріальний препарат, який містить піперацилін – напівсинтетичний антибіотик широкого спектра дії і тазобактам – інгібітор більшості β-лактамаз.

**Фармакодинаміка.** Механізм дії піперациліну натрію зумовлений інгібуванням синтезу стінки клітини, препарат проявляє бактерицидну активність. Тазобактам натрію – інгібітор β-лактамаз Річмойда Сайкеса III класу: пеніцилінази та цефалоспоринози. Тазобактам у рекомендованих дозах не стимулює хромосоми β-лактамази.

Присутність тазобактаму значно розширює спектр дії піперациліну. До піперациліну/ тазобактаму чутлива більшість штамів мікроорганізмів, які продукують β-лактамази і є стійкими до піперациліну. Препарат активний щодо широкого спектра бактерій:

чутливі (аеробні грампозитивні бактерії) – *Brevibacterium spp.*, *Corynebacterium xerosis*, *Corynebacterium spp.*, *Enterococcus durans*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus spp.*, *Gemella haemolysans*, *Gemella morbillorum*, *Lactococcus lactis cremoris*, *Propionibacterium granulosum*, *Propionibacterium spp.*, *Staphylococcus aureus*, метицилінчутливі, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus sciuri*, *Staphylococcus xylosus*, *Staphylococcus spp. (coagulase negative)*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus β-негемолітичні групи А*, *Streptococcus β-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 грампозитивні 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 грампозитивні 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 грампозитивні бактерії) – *Corynebacterium jeikeium*, *Staphylococcus aureus (methicillin resistant)*, *Staphylococcus coagulase negative (methicillin resistant)*.

**Фармакокінетика.** Всі показники фармакокінетики при роздільному та сумісному застосуванні піперациліну та тазобактаму були однотипні.

**Адсорбція.** Після внутрішньовенного введення максимальна концентрація піперациліну та тазобактаму в плазмі виникає негайно. Після введення 4 г піперациліну натрію максимальна концентрація в плазмі становить 298 мкг/мл.

Після введення 500 мг тазобактаму натрію максимальна концентрація в плазмі – 34 мкг/мл.

**Всмоктування.** Максимальна концентрація в плазмі ( $C_{max}$ ) досягається відразу ж після внутрішньовенної (в/в) ін'єкції.

**Розподіл.** Зв'язування з протеїнами властиве як для піперациліну, так і для тазобактаму і дорівнює приблизно 30 %. Піперацилін та тазобактам вільно розповсюджуються, зокрема в легенях, жіночих

репродуктивних органах (матка, яєчники, фаллопієві труби), жовчному міхурі, жовчі, слизовій оболонці кишечника, інтерстиціальній рідині. Концентрація в тканинах у цілому становить від 50 % до 100 % порівняно з плазмовою. Розподіл піперациліну та тазобактаму в цереброспінальну рідину низький, якщо немає запалення оболонок мозку.

**Біотрансформація.** Піперацилін метаболізується до дезетилового метаболіту, який проявляє незначну мікробіологічну активність. Тазобактам метаболізується до мікробіологічно неактивного одичного метаболіту.

**Метаболізм.** Піперацилін метаболізується до дезетилового метаболіту, який проявляє антимікробну активність. Тазобактам метаболізується до одичного метаболіту, що проявляє фармакологічну та антибактеріальну активність.

**Виведення.** Після введення одноразової чи багаторазових доз піперациліну/тазобактаму здоровим добровольцям період напіввиведення з плазми становив від 0,7 до 1,2 години. Доза та тривалість інфузії не впливали на цей показник. Період напіввиведення як піперациліну, так і тазобактаму зростав у випадку зниження ниркового кліренсу.

Введення тазобактаму не впливало значно на фармакокінетику піперациліну. Піперацилін зменшує показник виведення тазобактаму. Піперацилін та тазобактам виводяться нирками за допомогою гломерулярної фільтрації та тубулярної секреції. Піперацилін виводиться швидко, оскільки є необхідним лікарським засобом. 68 % дози виводиться із сечею. Тазобактам та його метаболіти виводяться в основному (на 80 %) нирками.

**Пацієнти з порушеннями функції нирок**Період напіввиведення піперациліну та тазобактаму зростав у випадку зниження кліренсу креатиніну. Збільшення було дво- та чотириразовим для піперациліну та тазобактаму відповідно (при кліренсі креатиніну менше 20 мл/хв) порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. Шляхом гемодіалізу виводилося 30-50 % Піперациліну-Тазобактаму-Тева та додаткові 5 % дози тазобактаму виводилися як метаболіт. У результаті перитонеального діалізу виводилося від 6 до 21 % доз піперациліну та тазобактаму відповідно та додаткові 18 % дози тазобактаму у вигляді метаболіту.

**Пацієнти з порушеною функцією печінки.** У пацієнтів з порушеною функцією печінки концентрація піперациліну та тазобактаму в плазмі зростала. Період напіввиведення піперациліну та тазобактаму збільшувався приблизно на 25 та 18 % відповідно у пацієнтів з цирозом печінки порівняно зі здоровими добровольцями. Однак немає потреби в коригуванні дозування препарату для пацієнтів з порушеною функцією печінки.

**Лікування педіатричних пацієнтів.** Фармакокінетику Піперациліну-Тазобактаму-Тева вивчали на дітях з внутрішньочеревними та іншими видами інфекцій. У кожній віковій групі частка виведення піперациліну та тазобактаму нирками становила приблизно 70 % та 80 % відповідно, як і в дорослих.

## **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** білий чи майже білий порошок або порошок з наявними грудками.

### **Несумісність.**

Результатом *in vitro* змішування бета-лактамних антибіотиків з аміноглікозидами може стати фізична несумісність аміноглікозидів.

Не можна змішувати Піперацилін-Тазобактам-Тева з іншими лікарськими засобами в одному шприці чи інфузійному флаконі, оскільки сумісність не встановлено.

Піперацилін-тазобактам потрібно вводити через систему для інфузій окремо, не змішуючи з іншими лікарськими засобами, поки їх сумісність не доведена.

У зв'язку з хімічною нестабільністю Піперацилін-Тазобактам-Тева не рекомендовано застосовувати разом з розчинами, які містять лише бікарбонат натрію.

Розчин Рінгера (Хартманна) з лактатом не сумісний з Піперациліном-Тазобактамом-Тева.

Піперацилін-Тазобактам-Тева не слід додавати до препаратів крові чи гідролізату альбуміну.

**Термін придатності.** 30 місяців.

**Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці. Спеціальні умови зберігання не передбачені.

**Упаковка.** По 1 флакону в коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

1. Квілу Тіанхе Фармацевтікал Ко., Лтд.
2. Лабораторіо Реіг Йофре, С.А.
3. ПЛІВА Хрватска д.о.о.

**Місцезнаходження.**

1. 849, Донгжіа Таун, ЛіЧенг Дістрікт, 250105 Їнан сіті, Шандонг, Китай.
2. Ц/ Ярама 111 Полігоно Індустріал, Толедо, Іспанія.
3. Прілаз баруна Філіповича 25, 10000 Загреб, Хорватія.