

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
04.09.2017 № 1049
Реєстраційне посвідчення
№ UA/16279/01/01
№ UA/16279/01/02

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
14.05.2021 № 938

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

РЕФЕКС
(REFEX)

Склад:

діючі речовини: піперацилін, тазобактам;

1 флакон препарату (2 г/0,25 г) містить піперациліну натрію еквівалентно піперациліну 2 г і тазобактаму натрію еквівалентно тазобактаму 0,25 г або 1 флакон препарату (4 г/0,5 г) містить піперациліну натрію еквівалентно піперациліну 4 г і тазобактаму натрію еквівалентно тазобактаму 0,5 г.

Лікарська форма. Порошок для розчину для інфузій.

Фармакотерапевтична група.

Протимікробні препарати для системного застосування. Піперацилін та інгібітори бета-лактамаз. Код АТХ J01C R05.

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекції спричинені чутливими до препарату штамми мікроорганізмів:

Дорослим та дітям віком від 12 років:

- тяжка пневмонія, у тому числі нозокоміальна та вентилятор-асоційована пневмонія);
- ускладнені інфекції сечовидільної системи, у тому числі пієлонефрит;
- ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин;
- ускладнені внутрішньочеревні інфекції;
- септицемія;
- бактеріальні інфекції у хворих з нейтропенією та лихоманкою при підозрі на бактеріальну інфекцію.

Дітям віком від 2 до 12 років:

- ускладнені інтраабдомінальні інфекції;
- нейтропенія з гарячкою при підозрі на бактеріальні інфекції.

Протипоказання.

Алергічні реакції на будь-які пеніциліни, цефалоспорини чи інгібітори бета-лактамаз.

Спосіб застосування та дози.

Дозу визначають індивідуально в кожному конкретному випадку залежно від перебігу та локалізації інфекції, а також ймовірних збудників. Вводити повільно як внутрішньовенну інфузію протягом 20 – 30 хвилин.

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 Рефeksu (4 г піперациліну/0,5 г тазобактаму) кожні 8 годин.

Доза препарату 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 Рефeksu (4 г піперациліну/0,5 г тазобактаму), яку вводять кожні 6 годин.

У таблиці 1 вказана рекомендована частота введення для дорослих пацієнтів і дітей.

Таблиця 1

Частота введення	Показання
Кожні 6 годин	Тяжка пневмонія
	Нейтропенія у дорослих (що супроводжується підвищеною температурою), яка імовірно пов'язана з бактеріальною інфекцією.
Кожні 8 годин	Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів (у тому числі пієлонефрит)
	Ускладнені внутрішньочеревні інфекції
	Інфекції шкіри і м'яких тканин

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

Ниркова недостатність у дорослих, пацієнтів літнього віку та дітей. Для пацієнтів з нирковою недостатністю внутрішньовенну дозу препарату потрібно коригувати залежно від ступеня порушення функції нирок (див. таблицю 2).

Таблиця 2

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Рекомендована доза піперациліну/тазобактаму
≥ 40	Корекція дози не потрібна
20 – 40	Добова доза – 12 г/1,5 г. Окремі дози – 4 г/0,5 г кожні 8 годин.
< 20	Добова доза – 8 г/1 г. Окремі дози – 4 г/0,5 г кожні 12 годин.

Для пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, максимальна добова доза становить 8 г/1 г препарату. 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 препарату після кожного сеансу 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.

Ускладнені інтраабдомінальні інфекції. Для лікування дітей віком від 2 до 12 років 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) на одне введення протягом 30 хвилин.

Оскільки досвід застосування препарату в педіатричній практиці обмежений, дітям його застосовують переважно для лікування нейтропенії чи ускладнених форм гострого апендициту.

Ниркова недостатність у дітей віком до 12 років. Для дітей з нирковою недостатністю внутрішньовенну дозу препарату слід коригувати залежно від стану ниркової функції (див. таблицю 3).

Таблиця 3

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Рекомендована доза піперациліну/тазобактаму
> 50	Коригування дози не потрібне.
≤ 50	70 мг піперациліну/ 8,75 тазобактаму/ кг кожні 8 годин

Для дітей з масою тіла < 50 кг, які перебувають на гемодіалізі, рекомендована доза становить 45 мг (40 мг піперациліну/5 мг тазобактаму)/ кг після кожного сеансу діалізу.

Пацієнти з печінковою недостатністю. У більшості випадків коригування дози не потрібне. За необхідності для пацієнтів з нирковою та печінковою недостатністю визначення рівнів піперациліну і тазобактаму в сироватці забезпечить адекватне коригування дози.

Тривалість лікування. Для визначення тривалості лікування потрібно керуватися тяжкістю інфекції, станом хворого та результатами бактеріологічного обстеження, а також чинними нормативними документами і настановами з раціональної антибіотикотерапії.

Зазвичай рекомендована тривалість лікування становить від 5 до 14 днів.

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 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. 1 грам порошку має показник об'ємного заміщення 0,7 мл.

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

Таблиця 4

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
ТРИВАЛІСТЬ ІНФУЗІЇ: 20 – 30 ХВИЛИН			

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

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

Таблиця 5

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

*стерильна вода для ін'єкцій, 0,9 % розчин хлориду натрію для ін'єкцій, 5 % водний 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, якщо це можливо, кінцевий термін придатності).
3. Час від часу потрібно перевіряти процес здійснення внутрішньовенної інфузії. У разі **помутніння, кристалізації, зміни кольору чи будь-яких інших ознак взаємодії або забруднення** інфузію потрібно припинити.

Для зменшення ризику мікробної контамінації препарат 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.

Побічні реакції.

Найчастіше повідомляють про такі побічні реакції на препарат ($\geq 1\%$ – $\leq 10\%$): діарея, нудота, блювання та висипання.

Побічні реакції зазначено за частотою виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ – $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ – $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10\ 000$ – $< 1/1000$); 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, анемія, пролонгований частковий тромбопластиновий час, позитивна пряма проба Кумбса. нейтропенія. Рідко: лейкопенія, пролонгований протромбіновий час, прояви кровотечі (в тому числі пурпура, пролонгація часу кровотечі), еозинофілія, гемолітична анемія. Дуже рідко: агранулоцитоз, носові кровотечі, панцитопенія, тромбоцитоз.

З боку імунної системи. Нечасто: реакції гіперчутливості.

Рідко: анафілактичні/анафілактоїдні реакції (в тому числі шок).

Порушення обміну речовин та травлення. Часто: зниження альбуміну в крові, зменшення загального вмісту білка. Рідко: гіпоальбумінемія, гіпоглікемія, гіпопротеїнемія, гіпокаліємія, зниження вмісту глюкози в крові.

З боку нервової системи. Часто: 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 білірубіну, лужної фосфатази крові, гамма-глутамілтрансферази, гепатит.

З боку шкіри та підшкірної тканини. Часто: висипання, свербіж. Нечасто: кропив'янка, еритема, алергічні реакції. Рідко: бульозний дерматит, мультиформна еритема, підвищення потовиділення, екзема, екзантема. Дуже рідко: синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, ексfolіативний дерматит.

З боку респіраторної системи. Нечасто: задишка.

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. Про більшість 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. Лікування підтримуюче та симптоматичне, залежно від стану пацієнта. У разі 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.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. На даний час немає належних та добре контрольованих досліджень застосування комбінації піперацилін/тазобактам чи піперациліну, чи тазобактаму окремо, проведених за участю вагітних жінок. Рефлекс проникає через плаценту, тому препарат можна застосовувати в період вагітності лише у разі, 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. На період лікування рекомендовано припинити годування груддю.

Фертильність.

Після введення комбінації піперацилін/тазобактам повідомлялося про відсутність впливу на репродуктивну здатність у тварин (спарювання та фертильність). Даних стосовно фертильності у людини немає.

Діти. Не застосовують дітям віком до 2 років.

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 групи пеніцилінів, можливі неврологічні ускладнення у вигляді судом. При тривалому лікуванні необхідно періодично контролювати функцію нирок, печінки.

У деяких пацієнтів, які приймали бета-лактамні 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 разі виявлення кровотечі введення антибіотиків слід припинити та призначити відповідне лікування.

Як і у разі 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 бути потрібне мікробіологічне спостереження. При появі ознак суперінфекції слід вжити відповідних заходів.

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

Препарат містить 213,9 мг натрію на флакон 2 г/0,25 г або 427,9 мг натрію на флакон 4 г/0,5 г, 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, хто приймає калійзнижувальні препарати, може розвинутися гіпокаліємія. У таких хворих потрібно періодично контролювати електролітний баланс.

Можливе 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 гонореею повинні також здати аналізи на сифіліс. У пацієнтів з первинним ураженням слід провести мікроскопію в темному полі, а також провести серологічні тести.

При застосуванні пеніцилінів (зокрема піперациліну) пацієнтам із кістозним фіброзом можливі 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. У разі виникнення побічних реакцій (див. розділ «Побічні реакції») слід утриматись від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Недеполяризувальні міорелаксанти. 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 неполяризувальним міорелаксантом, може бути пролонгована при введенні піперациліну. Це потрібно враховувати, у разі застосування Рефексу під час оперативних втручань.

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

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

Пробенецид. Одночасне застосування пробенециду та Рефексу 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.

Аміноглікозиди. 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.

У зв'язку з фізичною несумісністю аміноглікозиду з бета-лактамами антибіотиками *in vitro* не можна змішувати Рефлекс та аміноглікозиди. Рекомендується вводити їх окремо. У разі, якщо призначено одночасну терапію аміноглікозидами, порошок Рефлекс для

приготування розчину для інфузій та аміноглікозид потрібно розчиняти та розводити окремо.

Ванкоміцин. Не було відмічено клінічно значущої взаємодії між фармакокінетикою Рефeksu та ванкоміцину у здорових дорослих з нормальною функцією нирок. Проте було повідомлено про збільшення числа випадків гострого ураження нирок у хворих при одночасному застосуванні піперациліну/тазобактаму і ванкоміцину в порівнянні з застосуванням одного ванкоміцину.

Вплив на лабораторні аналізи. Як і при застосуванні інших препаратів пеніцилінової групи, результатом введення Рефeksu 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 застосовували Рефекс 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 Рефекс, потрібно трактувати обережно та підтверджувати іншими діагностичними методами.

Фармакологічні властивості.

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

Фармакодинаміка. Механізм дії піперациліну натрію зумовлений інгібуванням синтезу стінки клітини, препарат має бактерицидну активність. Тазобактам натрію є інгібітором бета-лактамаз Річмойда Сайкеса III класу: пеніцилінази та цефалоспоринози. Тазобактам у рекомендованих дозах не стимулює хромосоми бета-лактамази.

Присутність тазобактаму значно розширює спектр дії піперациліну. До комбінації піперациліну і тазобактаму чутливі більшість штамів мікроорганізмів, що продукують бета-лактамази і є стійкими до піперациліну.

Препарат активний відносно 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*, чутливі до метициліну, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus sciuri*, *Staphylococcus xylosus*, *Staphylococcus spp. (coagulase negative)*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus бета-негемолітичні групи А*, *Streptococcus бета-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.

Бактерії з проміжною чутливістю (аеробні грампозитивні бактерії) – *Enterococcus avium*, *Enterococcus faecium*, *Propionibacterium acnes*.

Бактерії 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 окремому та сумісному застосуванні піперациліну та тазобактаму були подібними.

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

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

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

Розподіл. Зв'язування з протеїнами властиве як піперациліну, так і тазобактаму і дорівнює приблизно 30 %. Піперацилін та тазобактам вільно розповсюджуються, зокрема в легенях, жіночих репродуктивних органах (матка, яєчники, фалопієві 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 цереброспінальній рідині низький, якщо немає запалення оболонок мозку.

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

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

Виведення. Після введення одноразової чи багаторазових доз піперациліну/тазобактаму у здорових добровольців 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 разі 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 необмінним 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 зростає у разі 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 % препарату та додатково 5 % тазобактаму виводилося у вигляді метаболіту. У результаті перитонеального діалізу виводилося від 6 до 21 % піперациліну та тазобактаму відповідно та додатково 18 % 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.

Педіатричні пацієнти. Фармакокінетику препарату вивчали у дітей 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 або майже білий, можливо, з грудками порошок.

Несумісність.

Рефлекс фармацевтично несумісний з аміноглікозидами, розчином Рінгера лактату, з розчинами, які містять лише бікарбонат натрію, препаратами крові, кровозамінниками та гідролізатами альбуміну, тому ці препарати не можна вводити через ту саму систему.

Препарат потрібно вводити через систему для інфузій окремо, не змішуючи з іншими лікарськими засобами, так як їх сумісність не доведена.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці в недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Термін зберігання свіжоприготовленого розчину становить 24 години при зберіганні при температурі не вище 25 °С і 48 годин при зберіганні в холодильнику (при температурі від 2 до 8 °С).

Упаковка.

Порошок у флаконах. По 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Лабораторія Реіг Джофре, С.А.

Місцезнаходження.

С/Джарама 111 Полігоно Індастріал, Толедо 45007, Іспанія.

Заявник.

ТОВ «Юрія-Фарм», Україна

Місцезнаходження.

03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10.

Дата останнього перегляду.

14.05.2021.