

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТАЗПЕН

(Tazpen)

Склад:

діючі речовини: piperacillin sodium, tazobactam sodium;

1 флакон містить піперацилін натрію еквівалентно піперациліну 2 г або 4 г та тазобактам натрію еквівалентно тазобактаму 250 мг (0,25 г) або 500 мг (0,5 г).

Лікарська форма.

Порошок для розчину для ін'єкцій та інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок ліофілізований від білого до майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Бета-лактамі антибіотики, пеніциліни. Піперацилін та інгібітор ферменту.

Код АТХ J01C R05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Піперацилін - напівсинтетичний пеніцилін широкого спектра дії, який проявляє активність проти грампозитивних та грамнегативних аеробних та анаеробних бактерій і пригнічує активність бактерій шляхом інгібування формування клітинної перетинки та синтезу клітинної стінки. Тазобактам, сульфонова похідна триазолілметилпеніциланової кислоти, є інгібітором багатьох бета-лактамаз, включаючи плазмідні та хромосомні ферменти, які часто спричинюють стійкість до пеніцилінів та цефалоспоринів, включаючи цефалоспорини третього покоління. Тазобактам має лише невелику антибактеріальну активність. Наявність тазобактаму у комбінованому препараті Тазпен підсилює та розширює антимикробний спектр піперациліну, включаючи бактерії, які продукують бета-лактамази, що зазвичай нечутливі до нього та до інших бета-лактамічних антибіотиків. Таким чином, Тазпен поєднує у собі властивості антибіотика широкого спектра дії та інгібітору бета-лактамаз. Тазпен активний стосовно таких

мікроорганізмів:

чутливі (аеробні грампозитивні 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.* (коагулазонегативний), *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*, *Pseudomonas stutzeri*;

стійкі (аеробні грампозитивні бактерії) - *Corynebacterium jeikeium*, *Staphylococcus* коагулазонегативний (метицилінрезистентний);

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

Таблиця 1

Мінімальні інгібуючі концентрації (MIC)

Мікроорганізми	Чутлива	Проміжна чутливість	Стійка
<i>Enterobacteriaceae</i>	< 16 мг/л	32-64 мг/л	> 128 мг/л
<i>Pseudomonas spp.</i>	< 64 мг/л	-	> 128 мг/л
<i>Staphylococcus spp.</i>	< 8 мг/л	-	> 16 мг/л
* <i>Streptococcus spp.</i>	< 1 мг/л	-	> 2 мг/л
<i>Anaerobes</i>	< 32 мг/л	64 мг/л	> 128 мг/л

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

Фармакокінетика.

Всмоктування. Середні значення концентрації піперациліну і тазобактаму у плазмі крові у рівноважному стані наведено у таблицях 2-3. 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 концентрації у плазмі у дорослих після 5-хвилинного внутрішньовенного введення піперациліну і тазобактаму показано у таблиці 2.

Таблиця 2

Рівень концентрації піперациліну у плазмі крові (мкг/мл)

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 (мкг/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 концентрації у плазмі крові у дорослих після 30-хвилинного внутрішньовенного введення

піперациліну і тазобактаму показано у таблиці 3.

Таблиця 3

Рівень концентрації піперациліну у плазмі крові
(мкг/мл)

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 (мкг/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 становить приблизно 30 %; при цьому наявність тазобактаму не впливає на зв'язування піперациліну, а наявність 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 репродуктивних органах жінки (матці, яєчниках і фалопієвих трубах) і кістках. Середні концентрації у тканинах становлять від 50 до 100 % концентрації у плазмі крові. Даних про проникнення через гематоенцефалічний бар'єр немає.

Біотрансформація. У результаті метаболізму піперацилін перетворюється в дезетилу похідну, що має низьку активність; тазобактам – у неактивний метаболіт.

Виведення. Піперацилін і тазобактам виводяться нирками шляхом клубочкової фільтрації і канальцевої секреції. Піперацилін швидко виводиться у незміненому вигляді, 68 % прийнятої дози виявляється в сечі. Тазобактам і його метаболіти швидко виводяться шляхом 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 застосування одноразової і повторних доз препарату Тазпен у здорових добровольців період напіввиведення піперациліну і тазобактаму з плазми крові варіював від 0,7 години до 1,2 години і не залежав від дози 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. У разі зниження кліренсу креатиніну нижче 20 мл/хв періоди напіввиведення піперациліну і тазобактаму зростають відповідно у 2 і 4 рази порівняно з такими у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Під час гемодіалізу виводиться від 30 до 50 % отриманої дози піперациліну і 5 % – 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 потрібне.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування інфекцій, спричинених грампозитивними та грамнегативними аеробними та анаеробними бактеріями, чутливих до піперациліну або піперациліну/тазобактаму.

У дорослих і пацієнтів літнього віку:

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

У дітей віком від 2 років до 12 років:

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

Протипоказання.

Підвищена індивідуальна чутливість до діючих речовин та до будь-яких інших пеніцилінових антибіотиків. Тяжка алергічна реакція на інший бета-лактамний антибіотик (наприклад цефалоспорин, монобактам або карбапенем) в анамнезі.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Аміноглікозиди.

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.

У пацієнтів з гострим нирковим порушенням внаслідок застосування піперациліну спостерігалася інактивація тобраміцину та гентаміцину.

Зважаючи на інактивацію *in vitro* в одному розчині аміноглікозидів піперациліном, Тазпен і аміноглікозиди рекомендується вводити окремо. Препарати піперациліну і аміноглікозиди потрібно відновлювати, розбавляти і вводити окремо у разі призначення супутньої терапії з аміноглікозидами. Для введення потрібно використовувати лише Y-подібний катетер. При дотриманні всіх вищезазначених умов Тазпен можна вводити за допомогою Y-подібного катетера лише з поданими в таблиці 4 аміноглікозидами.

Таблиця 4

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

*Тривалість введення див. в інструкції для медичного застосування препарату.

Доза аміноглікозиду 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:

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

Сумісність Тазпену з іншими аміноглікозидами не встановлена.

Тазпен несумісний з тобраміцином для одночасної інфузії через Y-подібний катетер.

Пробенецид.

Як і при застосуванні інших пеніцилінових антибіотиків, одночасне введення пробенециду та препарату Тазпен подовжує період напіввиведення та знижує нирковий кліренс як піперациліну (на 21 %), так і тазобактаму (на 71 %). Однак пікові концентрації обох препаратів у плазмі крові не змінюються.

Пробенецид не слід застосовувати разом з препаратом Тазпен, якщо тільки користь не переважає ризик.

Ванкоміцин.

Не виявлено фармакокінетичних взаємодій між піперациліном/тазобактамом і ванкоміцином.

Однак при обмеженій кількості досліджень було виявлено збільшення випадків гострої ниркової недостатності у пацієнтів, яким одночасно застосовували піперацилін/тазобактам і ванкоміцин, в порівнянні з монотерапією ванкоміцином.

При одночасному застосуванні піперациліну/тазобактаму і ванкоміцину потрібен контроль функції нирок.

Антикоагулянти.

При одночасному застосуванні 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.

Недеполяризуючі міорелаксанти.

При одночасному введенні піперациліну та векуронію піперацилін сприяв пролонгуванню блокади векуронієм нейром'язової передачі. Вірогідно, через їх подібний механізм дії блокада нейром'язової передачі, спричинена будь-яким депольаризуючим міорелаксантом, може пролонговуватися за наявності піперациліну. Слід очікувати, що можливе одночасне застосування будь-якого з недеполяризуючих міорелаксантів з піперациліном. Потрібен контроль побічних реакцій при нейром'язової блокаді.

Метотрексат.

Піперацилін може затримувати виведення метотрексату, отже, для попередження токсичного ефекту необхідно слідкувати за рівнем метотрексату в сироватці крові у пацієнтів.

Вплив на лабораторні показники.

Як і у разі застосування інших пеніцилінів, повідомлялося про хибнопозитивні результати визначення збудників роду *Aspergillus* у пацієнтів, які отримували ін'єкції комбінації піперацилін/тазобактам. Позитивні результати таких випробувань слід інтерпретувати з обережністю і підтверджувати іншими діагностичними методами.

Під час терапії препаратом Тазпен можливий хибнопозитивний результат проби на глюкозу в сечі при використанні методу, що базується на відновленні іонів міді. Тому рекомендується проводити пробу на основі ферментативного окислення глюкози.

Фармацевтична сумісність з іншими лікарськими засобами.

Тазпен не слід змішувати в одному шприці або крапельниці з іншими лікарськими засобами, окрім вказаних вище розчинників, оскільки немає даних про сумісність.

Особливості застосування.

Перед початком лікування препаратом Тазпен необхідно детально ознайомитися з анамнезом хворого щодо реакцій гіперчутливості на пеніциліни та цефалоспорини, а також на інші алергени.

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

Спричинений антибіотиками псевдомембранозний коліт може проявлятися тяжкою, постійною діареєю, яка може загрожувати життю хворого. Псевдомембранозний коліт може розпочатися під час або після антибактеріального лікування. У цих випадках застосування препарату слід припинити.

При терапії Тазпенем може розвинутилася резистентність мікроорганізмів, що може спричинити суперінфекцію.

В окремих хворих, які отримували бета-лактамі антибіотики, 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 терапії препаратом Тазпен можливий псевдопозитивний результат проби на глюкозу в сечі при використанні методу, що ґрунтується на відновленні іонів міді. Тому рекомендується проводити пробу, на основі ферментативного окислення глюкози.

Вміст натрію у флаконі препарату Тазпен, 4 г/0,5 г, становить 217 мг (9,44 ммоль), що може підвищувати загальний вміст натрію в організмі хворого. У хворих з низьким депо калію або у тих, хто одночасно приймає препарати, здатні зменшити рівень калію, може розвинутилася гіпокаліємія; у таких хворих слід періодично контролювати рівень електролітів крові.

Під час тривалого лікування можливий розвиток лейкопенії та нейтропенії, тому слід періодично визначати гематологічний статус хворого.

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

Ниркова недостатність

Через потенційну нефротоксичність тазобактам слід з обережністю застосовувати пацієнтам з порушенням функції нирок, а також пацієнтам, яким проводять гемодіаліз. Внутрішньовенні дози та інтервал між введеннями слід коригувати з урахуванням ступеня порушення функції нирок.

При вторинному аналізі з використанням даних великого багатоцентрового рандомізованого дослідження щодо швидкості клубочкової фільтрації після введення часто використовуваних антибіотиків для лікування критично хворих пацієнтів застосування комбінації піперацилін/тазобактам було пов'язане з більш низькою швидкістю клубочкової фільтрації в порівнянні з такою при застосуванні інших антибіотиків. За результатами даного вторинного аналізу було встановлено, що застосування комбінації піперацилін/тазобактам є причиною затримки відновлення функції нирок у цих пацієнтів.

Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (ГЛГ)

Повідомлялося про випадки ГЛГ у пацієнтів, які отримували піперацилін/тазобактам (piperacillin/tazobactam), піперацилін, часто після лікування, що тривало більше ніж 10 днів. ГЛГ – це небезпечний для життя синдром патологічної імунної активації, що характеризується клінічними ознаками та симптомами надмірного системного запалення (наприклад, лихоманка, гепатоспленомегалія, гіпертригліцеридемія, гіпофібриногенемія, високий рівень феритину в сироватці крові, цитопенія та гемофагоціоз). Пацієнтів, у яких розвиваються ранні прояви патологічної імунної активації, слід негайно обстежити. Якщо діагноз ГЛГ встановлено, лікування піперациліном/тазобактамом (piperacillin/tazobactam), піперациліном слід припинити.

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. Тазпен проникає через плаценту. Препарат можна застосовувати лише у випадках, коли очікувана користь для вагітної перевищує потенційний ризик для 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.

Фертильність. У дослідженнях репродуктивної функції у щурів після внутрішньочеревного введення тазобактаму або комбінації піперацилін/тазобактам не було виявлено ознак небажаного впливу на фертильність та спарювання.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Даних немає.

Під час лікування слід враховувати можливість запаморочення, судом, що впливає на швидкість психомоторних реакцій.

Спосіб застосування та дози.

Тазпен необхідно вводити внутрішньовенно краплинно протягом приблизно 20–30 хвилин або внутрішньовенно струминно повільно як мінімум протягом 3–5 хвилин.

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

Дорослі та діти віком від 12 років із нормальною функцією нирок.

Рекомендована добова доза становить 12 г піперациліну/1,5 г тазобактаму, тобто 4 г/500 мг препарату Тазпен кожні 8 годин (3 рази на добу). Загальна добова доза препарату Тазпен

залежить від тяжкості та поширення інфекції і може змінюватися від 2 г/250 мг (2 г піперациліну/250 мг тазобактаму) до 4 г/500 мг (4 г піперациліну/500 мг тазобактаму) кожні 6–8 годин (3–4 рази на добу).

Для хворих із гарячкою, яка виникла на тлі нейтропенії, рекомендована доза становить 4 г/500 мг препарату Тазпен (4 г піперациліну/500 мг тазобактаму) кожні 6 годин (4 рази на добу) у комбінації з аміноглікозидами.

Пацієнтам літнього віку із нормальною функцією нирок рекомендовану добову дозу препарату Тазпен можна застосовувати таку ж саму, як і дорослим (крім випадків порушення функції печінки).

Хворі (дорослі, пацієнти літнього віку та діти віком від 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 5.

Таблиця 5

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

Для пацієнтів, які знаходяться на гемодіалізі, максимальна добова доза становить 8 г/1 г піперациліну/тазобактаму. Оскільки під час гемодіалізу 30–50 % піперациліну видаляється через 4 години, необхідно призначити додатково 2 г/250 мг піперациліну/тазобактаму після кожного сеансу діалізу. Підібрати дози для пацієнтів з нирковою та печінковою недостатністю можна за концентрацією препарату Тазпен у сироватці крові.

Діти віком від 2 до 12 років із нормальною функцією нирок.

Тазпен рекомендовано застосовувати тільки при нейтропенії або при ускладненій формі гострого апендициту.

При нейтропенії. Хворим із гарячкою, яка виникла на тлі нейтропенії, у комбінації з аміноглікозидами: дітям з нормальною функцією нирок та масою тіла менше 50 кг доза повинна становити 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/500 мг тазобактаму) кожні 6 годин (4 рази на добу).

Для дітей з масою тіла понад 50 кг застосовують дозу для дорослих, яку вводять у комбінації з аміноглікозидом у відповідній дозі.

При ускладненій формі гострого апендициту

Для дітей з масою тіла до 40 кг та нормальною функцією нирок рекомендована доза становить 112,5 мг препарату Тазпен (100 мг піперациліну/12,5 мг тазобактаму)/кг маси тіла кожні 8

годин, не перевищуючи 4,5 г (4 г піперациліну/500 мг тазобактаму) кожні 8 годин (3 рази на добу).

Для дітей з масою тіла понад 40 кг та нормальною функцією нирок застосовують дозу для дорослих.

Діти віком 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 6.

Таблиця 6

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

Вищезазначені зміни дозування – тільки приблизні. Необхідно провести ретельний моніторинг кожного пацієнта для визначення ознак токсичності лікарського засобу. Дозу та кратність введення препарату потрібно відповідно скорегувати.

Хворі з печінковою недостатністю.

Для хворих з печінковою недостатністю не потрібно індивідуально підбирати дози препарату Тазпен.

Тривалість терапії. Хворим з гарячкою, яка виникла на тлі 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 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 2 г/250 мг або 4 г/500 мг препарату, розводять відповідно у 10 мл або 20 мл одного із розчинів

(використовують 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. Препарат з розчинником струшують до повного розчинення. Речовина розчиняється повністю, не залишаючи ніякого нерозчиненого залишку; отримуємо прозорий безбарвний або ледь жовтуватого кольору розчин. Дозу слід вводити протягом 3-5 хвилин.

Для внутрішньовенного краплинного введення вміст флакона - 2 г/250 мг або 4 г/500 мг препарату - розводять відповідно у 10 мл або 20 мл 0,9 % розчину натрію хлориду, далі одержаний розчин можна розвести до бажаного об'єму (наприклад від 50 мл до 150 мл) одним із сумісних розчинників для внутрішньовенного введення.

Таблиця 7

Дозування/ флакон (піперацилін/ тазобактам)	Необхідний об'єм розчинника	Необхідний об'єм розчинника 0,9 % натрію хлориду для внутрішньовенного введення протягом 30 хвилин	Газпен, отримана концентрація
2 г/250 мг	10 мл	100 мл	23 мг/мл
		150 мл	15 мг/мл
4 г/500 мг	20 мл	100 мл	45 мг/мл
		150 мл	30 мг/мл

Препарат з розчинником струшують до повного розчинення. Речовина розчиняється повністю, не залишаючи ніякого нерозчиненого залишку; отримуємо прозорий безбарвний або ледь жовтуватого кольору розчин. Дозу слід вводити протягом 30 хвилин.

Приготування розчину необхідно виконувати у стерильних умовах.

Діти.

Застосовують дітям віком від 2 років.

Передозування.

Більшість небажаних симптомів, які спостерігаються при передозуванні (включаючи нудоту, блювання та діарею), відзначалися 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 підтримуюче і симптоматичне залежно від клінічної картини.

Надлишкові концентрації або піперациліну або тазобактаму в сироватці крові можна зменшити шляхом гемодіалізу. Після одноразової дози піперациліну/тазобактаму 3,375 г відсоток видалення шляхом гемодіалізу піперациліну і тазобактаму становив приблизно 31 % і 39 % відповідно.

Побічні реакції.

У більшості випадків побічні дії при застосуванні препарату Тазпен не були тяжкими (діарея, блювання, нудота, висипання) і переносилися пацієнтами, не потребуючи відміни. Частота виникнення цих побічних дій становить ($^3 1/100 - < 1/10$).

Побічні реакції, наведені нижче, класифіковані за органами і системами та за частотою їх виникнення. Застосовують таку класифікацію частоти виникнення побічних ефектів: дуже часто ($^3 1/10$); часто ($^3 1/100 - < 1/10$); нечасто ($^3 1/1000 - < 1/100$); рідко ($^3 1/10\ 000 - < 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10\ 000$).

Таблиця 8

Класи систем органів	Побічні ефекти та частота їх виникнення
Інфекційні і паразитарні захворювання	Часто: грибова інфекція (<i>Candidal infection</i>). Рідко: псевдомембранозний коліт.
Кровотворна та лімфатична система	Часто: тромбоцитопенія, анемія. Нечасто: лейкопенія. Рідко: анемія, кровотечі (включаючи пурпуру, носові кровотечі, збільшення часу кровотечі), агранулоцитоз. Дуже рідко: панцитопенія, нейтропенія, гематолітична анемія, тромбоцитоз, еозинофілія.
З боку імунної системи	Дуже рідко: анафілактоїдні або анафілактичні реакції (включаючи шок), реакції гіперчутливості.
З боку метаболізму та харчування	Нечасто: гіпокаліємія.
З боку психіки	Часто: безсоння.
З боку нервової системи	Часто: головний біль. Рідко: слабкість. Дуже рідко: галюцинації.
З боку судинної системи	Нечасто: гіпотензія, флебіт, тромбофлебіт, відчуття жару, запаморочення, почервоніння шкіри. Рідко: тахікардія, аритмія.
Розлади з боку органів дихання, грудної клітки і середостіння	Рідко: носова кровотеча, задишка. Дуже рідко: еозинофільна пневмонія.
З боку ЛОР-органів	Рідко: риніт.
Гастроінтестинальні розлади	Дуже часто: діарея. Часто: біль у животі, блювання, запори, нудота, диспепсія. Рідко: стоматит, сухість у роті.
З боку гепатобіліарної системи	Дуже рідко: гепатит, жовтяниця.
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Часто: висипання, свербіж. Нечасто: мультиформна еритема, кропив'янка, макулопапульозний висип. Рідко: токсичний епідермальний некроліз. Дуже рідко: синдром Стівенса - Джонсона, ексfolіативний дерматит, реакція з еозинофілією і системними проявами (DRESS-синдром), гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP), бульозний дерматит, пурпура.

З боку м'язів та сполучної тканини	Нечасто: артралгія, міалгія. Рідко: м'язова слабкість.
З боку функції нирок та сечовивідних шляхів	Дуже рідко: ниркова недостатність, тубулоінтерстиціальний нефрит.
Загальні порушення та реакції у місці введення препарату	Часто: жар, реакції у місці введення. Нечасто: озноб. Рідко: судоми.
Вплив на лабораторні показники	Часто: підвищення активності АлАТ, АсАТ, лужної фосфатази; підвищення рівня сечовини в крові; підвищення рівня сироваткового креатиніну; зниження рівнів загального білка, альбуміну; позитивний тест Кумбса; збільшення активованого часткового тромбoplastинового часу. Нечасто: зниження рівня глюкози в крові, підвищення рівня білірубину в сироватці крові, збільшення протромбінового часу. Дуже рідко: збільшення часу згортання крові, підвищення активності гістон ацетилтрансферази (ГАТ).

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

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

Вплив на результати лабораторних та інших діагностичних досліджень.

Введення препарату Тазпен може призвести до псевдопозитивної реакції на глюкозу у сечі при використанні реакції з солями міді, що характерно і для інших пеніцилінів. Рекоменується використовувати методи визначення глюкози, які базуються на ферментативному окисленні глюкози. Ряд хімічних методів вимірювання білків сечі може призвести до псевдопозитивних результатів. Не впливає застосування препарату на вимірювання білка сечі за допомогою діагностичних тест-смужок.

Прямий тест Кумбса може бути псевдопозитивним.

Повідомлялося про перехресні реакції з полісахаридами та поліфуранозами, що не є компонентами клітинної стінки *Aspergillus*, при використанні тестової системи Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA.

Позитивні результати тестів для вищезазначених аналізів у пацієнтів, яким застосовано Тазпен, повинні підтверджуватися іншими діагностичними методами.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Свіжоприготовлений розчин для внутрішньовенного введення придатний для застосування протягом 24 годин за умови зберігання при температурі не вище 25 °C або 48 годин при температурі 2-8 °C.

Несумісність.

Тазпен не слід змішувати в одному шприці або крапельниці з іншими лікарськими засобами, крім зазначених в розділі «Спосіб застосування та дози» розчинників, оскільки немає даних про сумісність.

При застосуванні препарату Тазпен сумісно з іншими антибіотиками препарати слід вводити окремо.

З урахуванням хімічної нестабільності препарат Тазпен не слід застосовувати сумісно з розчинами, що містять натрію гідрокарбонат.

Тазпен не слід додавати у препарати крові або гідролізат альбуміну.

Упаковка.

По 2 г/0,25 г або 4 г/0,5 г у флаконі зі скла, закупореному гумовою пробкою та алюмінієвим обтискним ковпачком.

По 1 флакону у пачці з картону.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Астрал СтеріТек Прайвіт Лімітед

Astral SteriTech Private Limited

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

911, G.I.D.C., Макарпура, Вадодара, Гуджарат, 390 010, Індія

911, Gidc, Makarpura, Vadodara, Gujarat 390 010, India (IND)

Заявник.

М.Біотек Лтд

M.Biotech Ltd.

Місцезнаходження заявника.

Гледстоун Хауз, 77-79 Хай Стріт, Егам ТВ20 9ГИ, Суррей, Велика Британія

Gladstone House, 77-79 High Street, Egham TW20 9HY, Surrey, United Kingdom