

## 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.

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

**Фармакотерапевтична група.** Протимікробні препарати для системного застосування. Піперацилін та інгібітори бета-лактамаз.

Код АТХ J01C R05.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

#### Механізм дії

Піперацилін, напівсинтетичний пеніцилін широкого спектра дії, проявляє бактерицидну активність шляхом інгібування синтезу клітинної стінки та перегородки бактерій.

Тазобактам, бета-лактамаз, структурно споріднений із пеніцилінами, є інгібітором багатьох бета-лактамаз, які зазвичай спричиняють резистентність до пеніцилінів та цефалоспоринів, але не інгібує AmpC ферменти або метало-бета-лактамази. Тазобактам розширює спектр дії піперациліну, покриваючи більшість штамів мікроорганізмів, які продукують бета-лактамази і є стійкими лише до піперациліну.

#### Взаємозв'язок фармакокінетики/фармакодинаміки

Час, протягом якого концентрація препарату у плазмі крові перевищує його мінімальну

інгібуючу концентрацію ( $T > MIC$ ), вважається основним фармакодинамічним фактором, який визначає ефективність піперациліну.

### Механізм резистентності

Два основних механізми резистентності бактерій до піперациліну/тазобактаму:

- Інактивація піперациліну бета-лактамазами, які не інгібуються тазобактамом: бета-лактамази молекулярних класів В, С і D. Крім того, тазобактам не забезпечує захисту від бета-лактамаз розширеного спектра (БЛРС) молекулярних класів А і D.
- Зміна пеніцилін-зв'язуючих білків (ПЗБ), що призводить до зменшення афінності піперациліну до молекулярної мішені у бактеріях.

Крім того, зміни у проникності мембран бактерій, а також експресія ефлюксних насосів, здатних виводити множинні лікарські речовини, можуть спричиняти або сприяти розвитку резистентності бактерій до піперациліну/тазобактаму, особливо у грамнегативних бактерій.

### Граничні значення при визначенні чутливості

Граничні значення для мінімальної інгібуючої концентрації піперациліну/тазобактаму визначені Європейським комітетом з тестування антимікробної чутливості (EUCAST, 2020-01-01, v10.0). З метою визначення бактеріальної чутливості концентрацію тазобактаму зафіксовано на рівні 4 мг/л.

Патоген	Граничні значення чутливості за видами (чутливий (S) $\leq$ / резистентний (R) $>$ ), мг/л піперациліну
<i>Enterobacterales</i> (раніше <i>Enterobacteriaceae</i> )	8/16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$< 0,001/16^1$
<i>Staphylococcus</i> species	<sup>2</sup>
<i>Enterococcus</i> species	<sup>3</sup>
<i>Streptococcus</i> groups A, B, C, D	<sup>4</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<sup>5</sup>
Viridans group streptococci	<sup>6</sup>
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25/0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	<sup>7</sup>
Грампозитивні анаеробні бактерії (за винятком <i>Clostridioides difficile</i> )	8/16
Грамнегативні анаеробні бактерії	8/16
Граничні значення чутливості, не пов'язані з видами (ФК/ФД)	4/16

<sup>1</sup> Для деяких агентів EUCAST запровадив граничні значення для класифікації організмів дикого типу (організми без фенотипно виявлених набутих механізмів резистентності до агенту) як «Сприйнятливий, підвищена експозиція (I)» замість «Сприйнятливий, стандартний режим дозування (S)». Сприйнятливі граничні значення для цих комбінацій організм-агент вказані як довільні, «за межами масштабу» граничні значення

$S \leq 0,001$  мг/л.

<sup>2</sup> Більшість стафілококів продукують пеніциліназу, деякі є резистентними до метициліну. Будь-який механізм може спричинити резистентність до бензилпеніциліну, феноксиметилпеніциліну, ампіциліну, амоксициліну, піперациліну та тикарциліну. Стафілококи, чутливі до бензилпеніциліну та цефокситину, можуть бути чутливими до всіх пеніцилінів. Стафілококи, резистентні до бензилпеніциліну, але чутливі до цефокситину, чутливі до комбінацій інгібіторів  $\beta$ -лактамаз, ізоксазолілпеніцилінів (оксацилін, клоксацилін, диклоксацилін і флуκλοксацилін) та нафциліну. Слід дотримуватися обережності при застосуванні пероральних агентів з метою досягнення достатнього впливу на місце локалізації збудників інфекції. Стафілококи, стійкі до цефокситину, стійкі до всіх пеніцилінів. Сприйнятливий до ампіциліну *S. saprophyticus* є *tesA*-негативним та чутливим до ампіциліну, амоксициліну та піперациліну (без або з інгібітором бета-лактамази).

<sup>3</sup> Сприйнятливість до ампіциліну, амоксициліну та піперациліну (з або без інгібітором бета-лактамази) можна визначити на основі ампіциліну. Резистентність до ампіциліну нечасто зустрічається у *E. faecalis* (підтвердити за допомогою MIC), але часто зустрічається у *E. faecium*.

<sup>4</sup> Сприйнятливість *Streptococcus* groups A, B, C, G до пеніцилінів визначається на основі чутливості до бензилпеніциліну, за винятком феноксиметилпеніциліну та ізоксазолілпеніцилінів для *Streptococcus* group B. *Streptococcus* groups A, B, C, G не продукують бета-лактази. Додавання інгібітора бета-лактамаз не додає клінічної користі.

<sup>5</sup> Для виключення механізмів резистентності слід використовувати диск оксациліну 1 мкг в якості скринінгового тесту до бета-лактамних антибіотиків або визначення чутливості до бензилпеніциліну методом MIC. Коли результат скринінгу негативний (зона інгібування росту з оксациліном  $\geq 20$  мм або MIC бензилпеніциліну  $\leq 0,06$  мг/л), можна повідомити, що всі бета-лактамі препарати, для яких доступні клінічні граничні значення, включаючи ті з «Примітка», чутливі без подальшого тестування, за винятком цефаклор, про який повідомляється, як «чутливий, підвищений вплив» (I). *Streptococcus pneumoniae* не виробляє бета-лактамазу. Додавання інгібітора бета-лактамаз не додає клінічної користі. Чутливість визначається на основі ампіциліну (MIK або діаметр зони).

<sup>6</sup> Для ізолятів, чутливих до бензилпеніциліну, чутливість можна визначити на основі бензилпеніциліну або ампіциліну. Для ізолятів, резистентних до бензилпеніциліну, чутливість визначається на основі ампіциліну.

Для ізолятів, чутливих до бензилпеніциліну, чутливість можна визначити, виходячи з чутливості до бензилпеніциліну або ампіциліну. Для ізолятів, стійких до бензилпеніциліну, чутливість можна визначити на основі чутливості до ампіциліну.

<sup>7</sup> Чутливість можна визначити на основі чутливості до амоксицилін-клавуланової кислоти.

## Чутливість

Поширеність набутої резистентності може варіюватися залежно від місцевості та часу для виділених видів, тому необхідна локальна інформація про бактеріальну резистентність, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. При необхідності, якщо локальне поширення резистентності ставить під сумнів доцільність використання лікарського засобу при деяких

інфекціях, звернути увагу на офіційні інструкції з належного використання антибактеріальних засобів.

Класифікація відповідних видів за чутливістю до піперациліну/тазобактаму		
ЗАГАЛОМ ЧУТЛИВІ ВИДИ	ВИДИ, ДЛЯ ЯКИХ НАБУТА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ МОЖЕ БУТИ ПРОБЛЕМОЮ	ПОЧАТКОВО РЕЗИСТЕНТНІ МІКРООРГАНІЗМИ
<u>Аеробні грампозитивні мікроорганізми</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (тільки ампіцилін- або пеніцилін-чутливі ізоляти) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (тільки метицилін-чутливі ізоляти) <i>Staphylococcus</i> species, коагулазо-негативні (лише метицилін-чутливі ізоляти) <i>Streptococcus agalactiae</i> (group B streptococci)* <i>Streptococcus pyogenes</i> (group A streptococci)* <u>Аеробні грамнегативні мікроорганізми</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <u>Анаеробні грампозитивні мікроорганізми</u> <i>Clostridium</i> species <i>Eubacterium</i> species Анаеробні грампозитивні коки** <u>Анаеробні грамнегативні мікроорганізми</u> <i>Bacteroides fragilis</i> group <i>Fusobacterium</i> species <i>Porphyromonas</i> species <i>Prevotella</i> species	<u>Аеробні грампозитивні мікроорганізми</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus viridans</i> group* <u>Аеробні грамнегативні мікроорганізми</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> species <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia</i> species <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> species	<u>Аеробні грампозитивні мікроорганізми</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i> <u>Аеробні грамнегативні мікроорганізми</u> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella</i> species <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <u>Інші мікроорганізми</u> <i>Chlamydophilia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
* Стрептококи не продукують β-лактамазу; резистентність цих організмів зумовлена змінами пеніцилін-зв'язуючих білків (ПЗБ), і, отже, чутливі ізоляти є чутливими лише до піперациліну. Не повідомлялося про резистентність <i>S. pyogenes</i> до пеніциліну. ** Включаючи <i>Anaerococcus</i> , <i>Finegoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> та <i>Peptostreptococcus</i> spp.		

#### Merino дослідження (інфекції кровотоку, викликані продуцентами БЛРС)

У проспективному відкритому рандомізованому клінічному дослідженні з паралельними групами, що не має меншої ефективності, остаточні результати (тобто на основі підтвердженої чутливості *in vitro*) лікування піперациліном/тазобактамом порівняно з меропенемом не призвели до не менше ніж 30-денної смертності у дорослих пацієнтів із нечутливими до

цефтриаксону інфекціями кровотоку *E. coli* або *K. pneumoniae*.

Загалом 23 із 187 пацієнтів (12,3 %), які були рандомізовані на прийом піперациліну/тазобактаму, померли через 30 днів порівняно з 7 із 191 пацієнта (3,7 %), які були рандомізовані на прийом меропенему (різниця ризиків 8,6 % [1-сторонній 97,5 % ДІ – ∞ до 14,5 %];  $P = 0,90$  для не меншої ефективності). Різниця не відповідала межі для не меншої ефективності в 5 %.

Ефекти були послідовними в аналізі протокольної популяції: 18 із 170 пацієнтів (10,6 %) досягли первинного результату в групі піперациліну/тазобактаму порівняно з 7 із 186 (3,8 %) у групі меропенему (різниця ризиків 6,8 % [односторонній 97,5 % ДІ – ∞ до 12,8 %];  $P = 0,76$  для не меншої ефективності).

Клінічний та мікробіологічний ефекти (вторинні результати) на 4-й день спостерігалися у 121 із 177 пацієнтів (68,4 %) у групі піперациліну/тазобактаму порівняно з 138 із 185 (74,6 %), які були рандомізовані на прийом меропенему (різниця ризиків 6,2 % [95 % ДІ – від 15,5 до 3,1 %];  $P = 0,19$ ). Для вторинних результатів статистичні тести були 2-сторонніми, при цьому  $P < 0,05$  вважався статистично значущим.

У цьому дослідженні було виявлено дисбаланс у показниках смертності між досліджуваними групами. Передбачалося, що смерть у групі піперациліну/тазобактаму пов'язана з основними захворюваннями, а не з супутньою інфекцією.

*Фармакокінетика.*

#### Абсорбція

Пікові концентрації піперациліну та тазобактаму після введення шляхом внутрішньовенної інфузії у дозах 4 г/0,5 г тривалістю більше 30 хвилин становлять 298 мкг/мл та 34 мкг/мл відповідно.

#### Розподіл

Як піперацилін, так і тазобактам приблизно на 30 % зв'язуються з білками плазми крові. Зв'язування з білками піперациліну та тазобактаму не залежить від присутності іншого компонента препарату. Зв'язування з білками метаболіту тазобактаму є незначним.

Піперацилін/тазобактам вільно розповсюджуються у тканинах та рідинах організму, зокрема в слизовій оболонці кишечника, жовчному міхурі, легенях, жовчі та кістках. Концентрація у тканинах у цілому становить від 50 % до 100 % порівняно з плазмовою. Як і при застосуванні інших препаратів групи пеніцилінів, розподіл піперациліну та тазобактаму у цереброспінальній рідині низький за умови, що у пацієнтів немає запалення оболонок мозку.

#### Біотрансформація

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

#### Виведення

Піперацилін та тазобактам виводяться нирками за допомогою гломерулярної фільтрації та тубулярної секреції.

Піперацилін виводиться швидко у незміненому вигляді, 68 % введеної дози виводиться із сечею. Тазобактам та його метаболіт виводяться в основному нирками, при цьому 80 % введеної дози виводиться у незміненому вигляді, а залишок – у вигляді єдиного метаболіту. Піперацилін, тазобактам та дезетилпіперацилін також секретуються у жовч.

Після введення одноразової або багаторазових доз піперациліну/тазобактаму здоровим добровольцям період напіввиведення з плазми крові 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 значно не впливало на фармакокінетику піперациліну. Піперацилін зменшує показник виведення тазобактаму.

#### *Особливі популяції пацієнтів*

Періоди напіввиведення піперациліну та тазобактаму збільшуються приблизно на 25 % та 18 % відповідно у пацієнтів із цирозом печінки порівняно зі здоровими людьми.

Період напіввиведення піперациліну та тазобактаму збільшується у разі зниження кліренсу креатиніну. При рівні кліренсу креатиніну нижче 20 мл/хв спостерігається збільшення періоду напіввиведення в 2 рази для піперациліну та в 4 рази для тазобактаму порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок.

Шляхом гемодіалізу виводиться від 30 % до 50 % піперациліну/тазобактаму, а також додатково 5 % тазобактаму виводиться у вигляді метаболіту. У результаті перитонеального діалізу виводиться приблизно 6 % і 21 % дози піперациліну та тазобактаму відповідно, у тому числі до 18 % дози тазобактаму виводиться у вигляді метаболіту.

#### *Педіатрична популяція*

При дослідженні фармакокінетики у пацієнтів віком від 9 місяців до 12 років приблизний показник кліренсу порівнювали з таким же показником у дорослих. Середній показник для даної вікової групи (середньоквадратичне відхилення) становив 5,64 (0,34) мл/хв/кг. Приблизний кліренс піперациліну для пацієнтів віком від 2 до 9 місяців становив 80 % від цього значення. Середній для вікової групи обсяг розподілу піперациліну (середньоквадратичне відхилення) становив 0,243 (0,011) л/кг і не залежав від віку.

#### *Пацієнти літнього віку*

Середній показник періоду напіввиведення піперациліну та тазобактаму у пацієнтів літнього віку був довшим на 32 % та 55 % відповідно порівняно з молодшими пацієнтами. Ця різниця, імовірно, спричинена віковими змінами у кліренсі креатиніну.

#### *Раса*

Не спостерігалось відмінностей у фармакокінетиці піперациліну і тазобактаму в азіатських (n = 9) і європейських (n = 9) здорових добровольців, яким вводили разову дозу 4 г/0,5 г.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Рефлекс показаний для лікування наведених далі інфекцій у дорослих та дітей віком від 2 років:

Дорослі та діти віком від 12 років:

- тяжка пневмонія (включаючи госпітальну та вентиляційну пневмонію);
- ускладнені інфекції сечовивідних шляхів (включаючи пієлонефрит);
- ускладнені внутрішньочеревні інфекції;
- ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин (включаючи інфекційні ускладнення при синдромі діабетичної стопи).

Лікування пацієнтів з бактеріємією, що поєднується або пов'язана з будь-якою із зазначених вище інфекцій.

Рефлекс можна застосовувати для лікування гарячки у пацієнтів із нейтропенією, імовірно, спричиненої бактеріальною інфекцією.

Примітка: Лікування бактеріємії, спричиненої бета-лактамазами розширеного спектру (БЛРС), що виробляють *E. coli* та *K. pneumoniae* (нечутливі до цефтриаксону), дорослим пацієнтам не рекомендується (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Діти віком від 2 до 12 років:

- ускладнені внутрішньочеревні інфекції.

Рефлекс можна застосовувати для лікування гарячки у дітей із нейтропенією, імовірно, спричиненої бактеріальною інфекцією.

Рекомендовано керуватися офіційними рекомендаціями щодо застосування антибактеріальних препаратів.

### ***Протипоказання.***

Гіперчутливість до діючих речовин, будь-яких пеніцилінів або будь-якого з компонентів препарату.

Гострі тяжкі алергічні реакції на будь-які інші бета-лактамі засоби в анамнезі (наприклад, цефалоспорин, монобактам або карбапенем).

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

Недеполяризуючі 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, спричинена будь-яким неполяризаційним міорелаксантом, може бути пролонгована при введенні піперациліну.

## Антикоагулянти

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 для попередження токсичного ефекту.

## Пробенецид

Як і у випадку з іншими препаратами групи пеніциліну, одночасне застосування пробенециду та піперациліну/ тазобактаму призводить до пролонгації періоду напіввиведення та зменшення ниркового кліренсу як піперациліну, так і тазобактаму. Однак це не впливає на максимальну концентрацію у плазмі крові діючих речовин.

## Аміноглікозиди

Піперацилін окремо або з тазобактамом суттєво не змінює фармакокінетику тобраміцину у пацієнтів з нормальною функцією нирок або з порушенням ниркової функції від легкого до середнього ступеня. Фармакокінетика піперациліну, тазобактаму та метаболіту М1 також істотно не змінювалася при введенні тобраміцину.

У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю спостерігається інактивація тобраміцину і гентаміцину піперациліном.

Інформацію щодо сумісного застосування піперациліну/тазобактаму з аміноглікозидами див. в розділах «Несумісність» та «Спосіб застосування та дози».

## Ванкоміцин

Дослідження виявили підвищену частоту гострого ураження нирок у пацієнтів, які одночасно отримували піперацилін/тазобактам та ванкоміцин, порівняно із застосуванням одного ванкоміцину (див. розділ «Особливості застосування»). У деяких з цих досліджень повідомлялося, що взаємодія залежить від дози ванкоміцину.

Фармакокінетичних взаємодій між піперациліном/тазобактамом та ванкоміцином не було відмічено.

## Вплив на лабораторні аналізи

Як і при застосуванні інших препаратів групи пеніциліну, результатом застосування Рефексу може стати хибнопозитивна реакція на присутність глюкози в сечі (при визначенні неферментативним методом). Тому під час терапії Рефексом рекомендується ферментативний метод вимірювання глюкози в сечі.

Деякі хімічні методи вимірювання білка в сечі можуть показати хибнопозитивні результати. Застосування лікарського засобу не впливає на результати визначення вмісту білка в сечі за допомогою тест-смужок.

Результати прямої проби Кумбса можуть бути позитивними.



Повідомлялося про хибнопозитивні результати тесту ІФА (імуноферментний аналіз) *Platelia Aspergillus* Біо-Рад Лабораторіз у пацієнтів, яким застосовували Рефекс. Також повідомлялося про перехресні реакції з неаспергільозними полісахаридами та поліфуранозами в тесті *Platelia Aspergillus* ІФА Біо-Рад Лабораторіз.

Позитивні результати вищенаведених аналізів у пацієнтів, які отримують Рефекс, необхідно підтверджувати іншими діагностичними методами.

### **Особливості застосування.**

Обираючи даний лікарський засіб для лікування конкретного пацієнта, слід враховувати доцільність використання напівсинтетичного пеніциліну широкого спектра дії на основі таких факторів як тяжкість інфекції та поширеність резистентності до інших відповідних антибактеріальних засобів.

Перед початком терапії Рефексом слід ретельно зібрати анамнез стосовно реакцій гіперчутливості до пеніцилінів, інших бета-лактамних засобів (наприклад цефалоспоринів, монобактамів або карбапенемів), а також інших алергенів. Повідомлялося про серйозні та іноді летальні наслідки реакцій гіперчутливості (анафілактичні/анафілактоїдні реакції, включаючи шок) у пацієнтів, які отримували терапію пеніцилінами, у тому числі піперациліном/тазобактамом. Ці реакції з більшою вірогідністю розвиваються у осіб з чутливістю до декількох алергенів в анамнезі. Серйозні реакції гіперчутливості вимагають відміни антибіотика і можуть потребувати введення адреналіну та проведення інших невідкладних заходів.

Рефекс може спричинити тяжкі побічні реакції з боку шкіри, такі як синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, висип з еозинофілією та системними симптомами і гострий генералізований екзантематозний пустульоз (див. розділ «Побічні реакції»). При появі у пацієнта висипів на шкірі слід ретельно відстежувати його стан і припинити застосування Рефексу у разі прогресування шкірних уражень.

Повідомлялося про випадки гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу (ГЛГ) у пацієнтів, які отримували піперацилін/тазобактам, частіше після лікування, що тривало більше ніж 10 днів. ГЛГ – життєво небезпечний синдром, основою якого є патологічна активація імунної системи, що характеризується клінічними ознаками та симптомами надмірного системного запалення (наприклад гарячка, гепатоспленомегалія, гіпертригліцеридемія, гіпофібриногенемія, високий рівень феритину в сироватці крові, цитопенія та гемофагоцитоз). Пацієнтів, у яких розвиваються ранні прояви патологічної активації імунної системи, слід негайно обстежити. Якщо встановлено діагноз ГЛГ, лікування піперациліном/тазобактамом слід припинити.

Антибіотик-асоційований псевдомембранозний коліт може проявлятися тяжкою стійкою діареєю, яка може бути небезпечною для життя. Симптоми псевдомембранозного коліту можуть виникати під час або після проведення антибактеріального лікування. У таких випадках застосування Рефексу слід припинити.

Терапія Рефексом може призвести до появи резистентних мікроорганізмів, які можуть спричинити розвиток суперінфекцій.

У деяких пацієнтів, які отримували 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, та частіше спостерігалися у

пацієнтів з нирковою недостатністю. У випадку виявлення симптомів кровотечі, введення антибіотиків слід припинити та розпочати відповідне лікування.

Можуть розвинутися лейкопенія та нейтропенія, особливо під час пролонгованої терапії; тому слід проводити періодичний моніторинг показників крові.

Як і при лікуванні іншими препаратами з групи пеніцилінів, при прийомі великих доз, особливо пацієнтами з порушеною функцією нирок, можуть розвинутися неврологічні ускладнення у вигляді судом (див. розділ «Побічні реакції»).

#### Рефекс 2г/0,25 г

Лікарський засіб містить 108 мг (4,7 ммоль) натрію на флакон.

#### Рефекс 4г/0,5 г

Лікарський засіб містить 216 мг (9,4 ммоль) натрію на флакон.

Це слід враховувати пацієнтам, які знаходяться на контрольованій натрієвій дієті.

У пацієнтів з низьким рівнем калію в організмі або у тих, які одночасно приймають калійзнижувальні препарати, може розвинутися гіпокаліємія; таким пацієнтам рекомендується періодично контролювати електролітний баланс.

#### Порушення функції нирок

З огляду на потенційну нефротоксичність (див. розділ «Побічні реакції»), піперацилін/тазобактам слід з обережністю застосовувати пацієнтам з порушенням функції нирок та гемодіалізним пацієнтам. Внутрішньовенні дози та інтервали введення слід коригувати залежно від ступеня порушення функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Під час додаткового аналізу з використанням даних, зібраних у масштабному багатоцентровому рандомізованому контрольованому дослідженні, в якому оцінювали швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) після введення загальноживаних антибіотиків пацієнтам у критичному стані, застосування піперациліну/тазобактаму пов'язували з нижчою частотою виникнення оборотного покращення показників ШКФ порівняно з іншими антибіотиками. За результатами цього додаткового аналізу було встановлено, що піперацилін/тазобактам є причиною затримки нормалізації функції нирок у таких пацієнтів.

Комбіноване застосування піперациліну/тазобактаму та ванкоміцину може бути пов'язане зі збільшенням частоти гострого ураження нирок (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### Вагітність

Дані про застосування Рефексу вагітним жінкам відсутні або обмежені.

Дослідження на тваринах показали токсичність, але не було доказів тератогенності при дозах, токсичних для матері.

Піперацилін та тазобактам проникають через плаценту. Піперацилін/тазобактам можна застосовувати у період вагітності лише у разі наявності чітких медичних показань, а саме: лише коли очікувана користь перевищує потенційний ризик для вагітної жінки та плода.

#### Період годування груддю

Піперацилін у незначних концентраціях проникає у грудне молоко; концентрація тазобактаму в грудному молоці не досліджувалася. Тому лікарський засіб можна застосовувати у період годування груддю лише у тих випадках, коли очікувана користь перевищує потенційний ризик для жінки та дитини.

#### Фертильність

Дослідження фертильності у щурів не показало впливу на фертильність та спаровування після внутрішньочеревного введення тазобактаму або комбінації піперацилін/тазобактам.

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

Досліджень впливу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами не проводилося.

#### **Спосіб застосування та дози.**

Доза та частота прийому Рефексу залежать від перебігу та локалізації інфекції, а також ймовірних збудників.

#### Дорослі та діти віком від 12 років

#### Інфекції

Звичайна доза становить 4 г піперациліну/0,5 г тазобактаму кожні 8 годин.

При нозокоміальній пневмонії та бактеріальних інфекціях у пацієнтів з нейтропенією рекомендована доза становить 4 г піперациліну/0,5 г тазобактаму кожні 6 годин. Такий режим також можна застосовувати для лікування пацієнтів з іншими вказаними інфекціями, особливо у важких формах.

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

Таблиця 1

Частота введення	Рефекс 4 г/0,5 г
Кожні 6 годин	Тяжка пневмонія
	Нейтропенія у дорослих (що супроводжується лихоманкою), яка ймовірно 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 (у тому числі інфекції діабетичної стопи)

#### Пацієнти з нирковою недостатністю

Внутрішньовенну дозу потрібно коригувати залежно від ступеня порушення функції нирок наступним чином (слід ретельно контролювати стан кожного пацієнта щодо ознак медикаментозної токсичності; доза і частота прийому лікарського засобу мають бути скориговані відповідним чином).

Таблиця 2

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Рефлекс (рекомендована доза)
> 40	Корекція дози не потрібна
20-40	Максимальна доза: 4 г/0,5 г кожні 8 годин
< 20	Максимальна доза: 4 г/0,5 г кожні 12 годин

Для пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, необхідно вводити одну додаткову дозу 2 г піперациліну/0,25 г тазобактаму після кожного сеансу діалізу, оскільки гемодіаліз виводить 30-50 % піперациліну за 4 години.

#### Пацієнти з печінковою недостатністю

Корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

#### Пацієнти літнього віку

Для пацієнтів літнього віку з нормальною функцією нирок або рівнем кліренсу креатиніну вище 40 мл/хв корекція дози не потрібна.

#### Діти віком від 2 до 12 років

#### Інфекції

У наступній таблиці наведено частоту прийому і рекомендовані дози на 1 кг маси тіла для дітей віком від 2 до 12 років за показаннями або клінічними станами.

Таблиця 3

Доза на 1 кг маси тіла та частота прийому	Показання/клінічний стан
80 мг піперациліну/10 мг тазобактаму на 1 кг маси тіла кожні 6 годин	Нейтропенія з лихоманкою у дітей, розвиток якої імовірно пов'язаний з бактеріальними інфекціями*
100 мг піперациліну/12,5 мг тазобактаму на 1 кг маси тіла кожні 8 годин	Ускладнені внутрішньочеревні інфекції*

\* Не перевищувати максимальну дозу 4 г/0,5 г з тривалістю інфузії 30 хвилин.

### Пацієнти з нирковою недостатністю

Внутрішньовенну дозу потрібно коригувати залежно від ступеня порушення функції нирок наступним чином (слід ретельно контролювати стан кожного пацієнта щодо ознак медикаментозної токсичності; доза і частота прийому лікарського засобу мають бути скориговані відповідним чином):

Таблиця 4

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Рефекс (рекомендована доза)
> 50	Корекція дози не потрібна
≤ 50	70 мг піперациліну/8,75 мг тазобактаму/кг кожні 8 годин

Для дітей, які перебувають на гемодіалізі, необхідно вводити одну додаткову дозу 40 мг піперациліну/5 мг тазобактаму/кг після кожного сеансу діалізу.

### Діти віком до 2 років

Безпека та ефективність Рефексу дітям віком 0-2 років не встановлені.

### Тривалість лікування

Звичайна тривалість лікування для більшості показань становить 5-14 днів. Однак тривалість лікування має залежати від тяжкості інфекції, збудника та клінічного і бактеріологічного прогресу пацієнта.

### Спосіб введення

Рефекс 4 г/0,5 г вводити шляхом внутрішньовенної інфузії (протягом більше 30 хвилин).

### Інструкція щодо приготування розчину

Приготування розчину для внутрішньовенного застосування необхідно проводити в асептичних умовах. Перед застосуванням приготовлений розчин слід перевірити візуально на відсутність механічних включень та ознак зміни кольору. Слід використовувати тільки прозорий та вільний від механічних включень розчин.

### Внутрішньовенне застосування

Вміст флакона необхідно розвести розчинником у кількості, вказаній у таблиці нижче. Струшувати флакон до повного розчинення порошку. Під час постійного струшування відновлення розчину відбувається протягом 5-10 хвилин.

Таблиця 5

Вміст флакона	Об'єм розчинника*, що слід додати у флакон
2 г/0,25 г (2 г піперациліну та 0,25 г тазобактаму)	10 мл

4 г/0,5 г (4 г піперациліну та 0,5 г тазобактаму)	20 мл
---	-------

\* Сумісні розчинники для відновлення:

- 0,9 % (9 мг/мл) розчин натрію хлориду для ін'єкцій;
- стерильна вода для ін'єкцій<sup>(1)</sup>;
- 5 % розчин глюкози.

<sup>(1)</sup> Максимальний рекомендований об'єм стерильної води для ін'єкцій на одне дозування 50 мл.

Відновлені розчини повинні бути вилучені з флакона за допомогою шприца. Якщо відновлення розчину проведене відповідно до рекомендацій, вилучення вмісту флакона за допомогою шприца забезпечить доступність заявленої кількості піперациліну/тазобактаму.

Відновлені розчини можуть бути додатково розведені до необхідного об'єму (від 50 мл до 150 мл) одним з наступних сумісних розчинників:

- 0,9 % (9 мг/мл) розчин натрію хлориду для ін'єкцій;
- 5 % розчин глюкози;
- декстран 6 % у 0,9 % (9 мг/мл) натрію хлориду;
- розчин Рінгера лактат;
- розчин Хартмана;
- Рінгера-ацетат;
- Рінгера ацетат/малат.

#### Однчасне застосування з аміноглікозидами

Через інактивацію *in vitro* аміноглікозидів бета-лактамними антибіотиками, Рефлекс та аміноглікозиди рекомендуються для окремого введення. Якщо показана супутня терапія з аміноглікозидами, Рефлекс та аміноглікозиди слід відновлювати, розбавляти та вводити окремо.

Для введення потрібно використовувати лише Y-подібний катетер. При одночасному застосуванні за допомогою Y-подібного катетера дотримуватись наступних вимог.

Таблиця 6

Аміноглікозид	Доза Рефлексу	Об'єм розчинника (мл)	Діапазон концентрації аміноглікозиду* (мг/мл)	Сумісні розчинники
Амікацин	2 г/0,25 г 4 г/0,5 г	50, 100, 150	1,75-7,5	0,9 % розчин натрію хлориду або 5 % розчин глюкози

Гентаміцин	2 г/0,25 г 4 г/0,5 г	50, 100, 150	0,7-3,32	0,9 % розчин натрію хлориду або 5 % розчин глюкози
------------	-------------------------	--------------	----------	---

\* Доза аміноглікозиду залежить від маси тіла, характеру інфекції (серйозна або така, що загрожує життю) та функції нирок (кліренс креатиніну).

Сумісність Рефесу з іншими аміноглікозидами не встановлена. Лише концентрації та розчинники для амікацину та гентаміцину із дозою Рефесу, наведені у таблиці вище, були встановлені як сумісні для спільного застосування за допомогою Y-подібного катетера. Одночасне сумісне введення через Y-подібний катетер будь-яким іншим способом, ніж зазначений вище, може призвести до інактивації аміноглікозиду Рефесом.

Див. розділ «Несумісність» щодо несумісності.

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи повинні бути утилізовані відповідно до місцевих вимог.

Тільки для одноразового використання. Невикористаний розчин потрібно знищити.

*Діти.*

Лікарський засіб застосовувати дітям віком від 2 років.

### ***Передозування.***

#### Симптоми

У постмаркетинговий період повідомлялося про передозування піперациліну/тазобактаму. Більшість таких випадків, включаючи нудоту, блювання та діарею, спостерігалися при введенні звичайних рекомендованих доз. У пацієнтів може спостерігатися нервово-м'язове збудження або судоми при перевищенні рекомендованих доз для внутрішньовенного введення (особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю).

#### Лікування

У разі передозування подальше введення піперациліну/тазобактаму потрібно припинити. Специфічний антидот невідомий.

Лікування підтримуюче та симптоматичне, залежно від стану пацієнта.

Надмірну концентрацію піперациліну або тазобактаму в сироватці крові можна зменшити за допомогою гемодіалізу (див. розділ «Особливості застосування»).

### ***Побічні реакції.***

Найчастіше повідомлялося про таку побічну реакцію як діарея (спостерігається в 1 з 10 пацієнтів).

Серед найсерйозніших побічних реакцій є псевдомембранозний коліт та токсичний епідермальний некроліз, які спостерігалися у від 1 до 10 пацієнтів з 10000. Частота виникнення панцитопенії, анафілактичного шоку та синдрому Стівенса-Джонсона не може бути оцінена на основі наявних на даний час даних.

У таблиці нижче перераховані побічні реакції, класифіковані за класами систем органів у переважно застосовних термінах MedDRA.

У кожній групі небажані ефекти представлені за частотою їх виникнення у порядку зниження тяжкості.

Система органів	Дуже часто ( $\geq 1/10$ )	Часто ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )	Нечасто ( $\geq 1/1000$ до $< 1/100$ )	Рідко ( $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$ )	Частота невідома (не може бути встановлена з наявних даних)
Інфекції та інвазії		кандидозна інфекція*		псевдомембранозний коліт	
З боку системи крові та лімфатичної системи		тромбоцитопенія, анемія*	лейкопенія	агранулоцитоз	панцитопенія*, нейтропенія, гемолітична анемія*, тромбоцитоз*, еозинофілія*
З боку імунної системи					анафілактоїдний шок*, анафілактичний шок*, анафілактоїд на реакція*, анафілактична реакція*, гіперчутливість*
З боку метаболізму та харчування			гіпокаліємія		
З боку психіки		безсоння			
З боку нервової системи		головний біль	судоми*		
З боку судин			гіпотензія, флебіт, тромбофлебіт, припливи		
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння				носова кровотеча	еозинофільна пневмонія
З боку шлунково-кишкового тракту	діарея	біль у животі, блювання, запор, нудота, диспепсія		стоматит	
Гепатобілярні порушення					гепатит*, жовтяниця
З боку шкіри та підшкірної клітковини		висипання, свербіж	мультиформна еритема*, кропив'янка, макуло-папульозний висип*	токсичний епідермальний некроліз*	синдром Стівенса - Джонсона*, ексfolіативний дерматит, лікарська реакція з еозинофілією і системними симптомами (DRESS)*, гострий генералізований екзантема тозний пустульоз (AGEP)*, бульозний дерматит, пурпура



З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини			артралгія, міалгія		
З боку нирок та сечови дільної системи					ниркова недостатність, тубулоінтерстиціальний нефрит*
Загальні розлади та реакції у місці введення		гарячка, місцеві реакції	озноб		
Лабораторні дослідження		підвищення рівнів аланінаміно трансферази, аспаргат амінотрансферази, зниження загального вмісту білка та альбуміну в крові, позитивна пряма проба Кумбса, підвищення рівнів креатиніну, лужної фосфатази, сечовини в крові, подовження активованого часткового тромбoplastинового часу	зниження рівня глюкози в крові, підвищення рівня білірубину в крові, подовження протромбінового часу		подовження часу кровотечі, підвищення рівня гамма-глутаміл трансферази

\* Побічні реакції, визначені в постмаркетинговий період.

### *Опис окремих побічних реакцій*

Терапія піперациліном була пов'язана зі збільшенням числа випадків гарячки та висипу у пацієнтів з муковісцидозом.

### *Ефекти бета-лактамних антибіотиків*

Бета-лактамні антибіотики, включаючи піперацилін/тазобактам, можуть призвести до проявів енцефалопатії та судом (див. розділ «Особливості застосування»).

### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дає змогу продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему фармаконагляду.

**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).

### **Несумісність.**

Не можна змішувати лікарський засіб Рефлекс з іншими лікарськими засобами в одному шприці або інфузійному флаконі, окрім як із зазначеними у розділі «Спосіб застосування та дози».

Якщо Рефлекс необхідно застосовувати одночасно з іншим антибіотиком (наприклад, з аміноглікозидами), лікарські засоби слід вводити окремо. Змішування бета-лактамних антибіотиків з аміноглікозидами *in vitro* може призвести до істотної інактивації аміноглікозиду.

Рефлекс не слід змішувати з іншими речовинами у шприці або флаконі для інфузій, оскільки сумісність не встановлена.

Через наявність хімічної нестабільності Рефлекс не слід застосовувати у розчинах, що містять лише бікарбонат натрію.

Рефлекс не слід додавати до препаратів крові або гідролізату альбуміну.

### **Упаковка.**

Порошок у флаконах. По 1 флакону у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

### **Виробник.**

Лабораторія Реіг Джофре, С.А.

### **Місцезнаходження виробника.**

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

### **Заявник.**

ТОВ «Юрія-Фарм».

**Місцезнаходження заявника.**

Україна, 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10.