

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Perasin 4 g/0,5 g pulbere pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține piperacilină sodică echivalent cu 4 g piperacilină și tazobactam sodic echivalent cu 0,5 g tazobactam.

Continut de sodiu/flacon: 216 mg de sodiu

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă.

Aglomerări libere sau pulbere de culoare albă sau aproape albă.

4. DATE CLINICE**4.1. Indicații terapeutice**

Perasin este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții la adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 2 ani (vezi pct. 4.2 și 5.1):

Adulți și adolescenți

- Pneumonie severă, incluzând pneumonie nozocomială și pneumonie asociată ventilației mecanice
- Infecții ale tractului urinar complicate (incluzând pielonefrită)
- Infecții intraabdominale complicate
- Infecții cutanate și de țesuturi moi complicate (incluzând infecțiile piciorului diabetic)

Tratamentul pacienților cu bacteriemie apărută în asociere sau presupusă a fi asociată cu oricare dintre infecțiile enumerate mai sus.

Perasin poate fi utilizat în cadrul abordării terapeutice la pacienții cu neutropenie, care prezintă febră presupusă a fi determinată de o infecție bacteriană.

Notă: Utilizarea pentru bacteriemia cauzată de *E. coli* și *K. pneumoniae* producătoare de beta-lactamaze cu spectru extins (BLSE) (rezistente la ceftriaxonă), nu este recomandată la pacienții adulți, vezi pct. 5.1.

Copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 ani

- Infecții intraabdominale complicate

Perasin poate fi utilizat în cadrul abordării terapeutice la pacienții copii cu neutropenie, care prezintă febră presupusă a fi determinată de o infecție bacteriană.

Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale privind utilizarea adecvată a medicamentelor

antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza și frecvența administrării de Perasin depind de severitatea și localizarea infecției și de microorganismele patogene prezumtive.

Pacienți adulți și adolescenți

Infecții

Doza uzuală de piperacilină /tazobactam este 4 g/0,5 g, administrată la interval de 8 ore.

Pentru pneumonia nozocomială și infecțiile bacteriene la pacienții cu neutropenie, doza recomandată de piperacilină /tazobactam este 4 g/0,5 g, administrată la interval de 6 ore. Această schemă terapeutică poate fi utilizată și în tratamentul pacienților cu alte infecții, când acestea sunt deosebit de severe.

Tabelul următor prezintă frecvența de administrare a tratamentului și doza recomandată la pacienții adulți și adolescenți, în funcție de indicație sau afecțiune:

Frecvența de administrare a tratamentului	Perasin 4 g / 0,5 g
La interval de 6 ore	Pneumonie severă
	Pacienți cu neutropenie, care prezintă febră presupusă a fi determinată de o infecție bacteriană
La interval de 8 ore	Infecții ale tractului urinar complicate (incluzând pielonefrită)
	Infecții intra-abdominale complicate
	Infecții cutanate și de țesuturi moi (incluzând infecțiile piciorului diabetic)

Insuficiență renală

Doza administrată intravenos trebuie ajustată în funcție de gradul insuficienței renale actuale, după cum urmează (fiecare pacient trebuie monitorizat atent pentru decelarea semnelor de toxicitate a medicamentului; doza de medicament și intervalul dintre doze trebuie ajustate corespunzător):

Clearance-ul creatininei (ml/min)	Perasin (doza recomandată)
> 40	Nu este necesară ajustarea dozei
20-40	Doza maximă recomandată: 4 g/0,5 g la interval de 8 ore
< 20	Doza maximă recomandată: 4 g/0,5 g la interval de 12 ore

La pacienții care efectuează ședințe de hemodializă trebuie administrată o doză suplimentară de piperacilină/tazobactam 2 g/0,25 g după fiecare ședință de dializă, deoarece hemodializa elimină 30%-50% din piperacilină, în decurs de 4 ore.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Doza la pacienții vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici cu funcție renală normală sau cu valori ale clearance-ului creatininei peste 40 ml/min.

Copii (cu vârsta cuprinsă între 2-12 ani)

Infecții

Tabelul următor prezintă frecvența de administrare și doza în funcție de greutatea corporală la pacienții copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 ani, în funcție de indicație sau afecțiune:

Doza în funcție de greutatea corporală și frecvența de administrare	Indicație / afecțiune
Piperacilină 80 mg/tazobactam 10 mg pe kg corp, la interval de 6 ore	Pacienți copii cu neutropenie, care prezintă febră presupusă a fi determinată de o infecție bacteriană*
Piperacilină 100 mg/tazobactam 12,5 mg pe kg corp, la interval de 8 ore	Infecții intra-abdominale complicate*

* A nu se depăși doza maximă de 4 g/0,5 g în decurs de 30 de minute.

Insuficiență renală

Doza administrată intravenos trebuie ajustată în funcție de gradul insuficienței renale actuale, după cum urmează (fiecare pacient trebuie monitorizat atent pentru decelarea semnelor de toxicitate a medicamentului; doza de medicament și intervalul dintre doze trebuie ajustate corespunzător):

Clearance-ul creatininei (ml/min)	Perasin (doza recomandată)
> 50	nu este necesară ajustarea dozei
≤50	piperacilină 70 mg/tazobactam 8,75 mg/ kg la interval de 8 ore

La copiii care efectuează ședințe de hemodializă trebuie administrată o doză suplimentară de piperacilină 40 mg/tazobactam 5 mg/kg corp, după fiecare ședință de dializă.

Administrarea la copii cu vârsta sub 2 ani

Siguranța și eficacitatea piperacilină/tazobactam la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 2 ani nu au fost stabilite.

Nu sunt disponibile date provenite din studii clinice controlate.

Durata tratamentului

Pentru majoritatea indicațiilor terapeutice, durata uzuală a tratamentului este cuprinsă în intervalul 5-14 zile. Cu toate acestea, durata tratamentului trebuie stabilită în funcție de severitatea infecției, de microorganismul(e) patogen(e) și de evoluția clinică și bacteriologică a pacientului.

Mod de administrare

Perasin 4 g/0, 5 g se administrează prin perfuzie intravenoasă (în decurs de 30 de minute).

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului, înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active, la oricare dintre substanțele antibacteriene din clasa penicilinelor sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct 6.1.

Antecedente de reacții alergice severe acute la oricare alte substanțe active beta-lactamice (de exemplu cefalosporină, monobactam sau carbapenem).

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

La alegerea combinației piperacilină/tazobactam pentru tratamentul unui anumit pacient trebuie să se ia în considerare oportunitatea utilizării unei peniciline semisintetice cu spectru larg, ținând cont de factori precum severitatea infecției și prevalența rezistenței la alte medicamente antibacteriene adecvate.

Înainte de inițierea tratamentului cu Perasin trebuie făcută o anamneză atentă privind reacțiile precedente de hipersensibilitate la peniciline, la alte antibiotice beta-lactamice (de exemplu cefalosporină, monobactam sau carbapenem) și la alți alergeni. La pacienții cărora li s-a administrat tratament cu peniciline, incluzând piperacilină/tazobactam, s-au raportat reacții de hipersensibilitate grave și

ocazional letale (reacții anafilactice/anafilactice [incluzând șoc]). Aceste reacții apar cu mai mare probabilitate la persoane cu antecedente de sensibilitate la alergeni multipli. Reacțiile grave de hipersensibilitate impun întreruperea tratamentului antibiotic și pot necesita administrarea de adrenalină sau alte măsuri de urgență.

Perasin poate determina apariția de reacții cutanate grave, cum ar fi sindromul Stevens – Johnson, necroliza epidermică toxică, reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice și pustuloză exantematoasă acută generalizată (vezi pct 4.8). Dacă pacienții dezvoltă o erupție cutanată, se impune monitorizare strictă și oprirea administrării medicamentului dacă leziunile progresează.

Limfohistiocitoza hemofagocitară (HLH)

Au fost raportate cazuri de HLH la pacienții tratați cu piperacilină/tazobactam, adesea după un tratament mai lung de 10 zile. HLH este un sindrom de activare imună, amenințător de viață, caracterizată prin semne și simptome clinice ale unei inflamații sistemice excesive (de exemplu, febră, hepatosplenomegalie, hipertrigliceridemie, hipofibrinogenemie, feritină serică crescută, citopenii și hemofagocitoză). Pacienții care dezvoltă manifestări precoce ale activării imune patologice trebuie evaluați imediat. Dacă se stabilește diagnosticul de HLH, tratamentul cu piperacilină/tazobactam trebuie întrerupt.

Colita pseudomembranoasă indusă de antibiotice se poate manifesta prin diaree persistentă, severă, care poate pune viața în pericol. Simptomele colitei pseudomembranoase pot debuta în timpul sau după tratamentul antibacterian. În aceste cazuri, tratamentul cu Perasin trebuie întrerupt.

Tratamentul cu piperacilină/tazobactam poate determina apariția unor microorganisme rezistente, care pot cauza suprainfecții.

La unii pacienți cărora li s-au administrat antibiotice beta-lactamice au apărut manifestări hemoragice. Aceste reacții au fost asociate uneori cu modificări ale testelor de coagulare, precum timpul de coagulare, agregarea plachetară și timpul de protrombină și apar cu mai mare probabilitate la pacienții cu insuficiență renală. Dacă apar manifestări hemoragice, tratamentul antibiotic trebuie întrerupt și se inițiază terapia adecvată.

Pot să apară leucopenie și neutropenie, în special în timpul tratamentului de lungă durată; prin urmare, trebuie efectuată evaluarea periodică a funcției hematopoietice.

Similar tratamentului cu alte peniciline, când se administrează doze mari pot să apară complicații neurologice sub forma convulsiilor, în special la pacienți cu insuficiență renală (vezi pct.4.8).

Hipopotasemia poate să apară la pacienții cu rezerve scăzute de potasiu sau la cei cărora li se administrează concomitent medicamente care pot să scadă concentrațiile plasmatice de potasiu; la acești pacienți poate fi necesară determinarea periodică a concentrațiilor serice de electroliți.

Insuficiență renală

Din cauza potențialului nefrototoxic (vezi pct 4.8), piperacilină/tazobactam trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală sau la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă. Dozele administrate intravenos și intervalele dintre administrările dozelor trebuie ajustate în funcție de gradul disfuncției renale (vezi pct 4.2).

Într-o analiză secundară, pe baza datelor dintr-un studiu clinic extins, multicentric, controlat-randomizat, atunci când s-a evaluat rata de filtrare glomerulară (RFG) după administrarea de antibiotice utilizate frecvent la pacienții în stare critică, utilizarea de piperacilină/tazobactam a fost asociată cu o rată mai mică a îmbunătățirii RFG reversibilă, în comparație cu alte antibiotice. Această analiză secundară a dus la stabilirea concluziei că piperacilină/tazobactam a cauzat recuperare renală tardivă la acești pacienți.

Utilizarea concomitentă a piperacilină/tazobactam și vancomicină poate fi asociată cu o incidență crescută a leziunilor renale acute (vezi pct 4.5).

Sodiu

Perasin 4 g/0,5 g conține aproximativ 216 mg sodiu pe flacon echivalent cu 10,8% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Acest aspect trebuie luat în considerare la pacienții care urmează un regim hiposodat.

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Relaxante musculare nedepolarizante

Piperacilina administrată concomitent cu vecuroniu a fost implicată în prelungirea efectului de blocare neuromusculară al vecuronului. Având în vedere mecanismele de acțiune similare, se anticipează ca efectul de blocare neuromusculară produs de oricare dintre relaxantele musculare nedepolarizante să fie prelungit în prezența piperacilinei.

Anticoagulante

În timpul administrării concomitente cu heparină, anticoagulante orale sau alte medicamente care pot influența sistemul de coagulare a sângelui, incluzând funcția plachetară, testele de coagulare corespunzătoare trebuie efectuate mai frecvent și este necesară monitorizare periodică.

Metotrexat

Piperacilina poate reduce eliminarea metotrexatului; prin urmare, concentrațiile plasmatice de metotrexat trebuie monitorizate la pacienții tratați concomitent cu metotrexat, pentru a se evita toxicitatea medicamentoasă.

Probenecid

Similar altor peniciline, administrarea concomitentă de probenecid cu piperacilină/tazobactam determină un timp de înjumătățire plasmatică prelungit și un clearance renal mai scăzut atât pentru piperacilină, cât și pentru tazobactam; cu toate acestea, concentrațiile plasmatice maxime pentru ambele medicamente rămân nemodificate.

Aminoglicozide

Piperacilina, administrată fie în monoterapie, fie în asociere cu tazobactam, nu a modificat semnificativ farmacocinetica tobramicinei la subiecții cu funcție renală normală și cu insuficiență renală ușoară sau moderată. De asemenea, farmacocinetica piperacilinei, tazobactamului și a metabolitului M1 nu a fost modificată semnificativ în cazul administrării concomitente cu tobramicină.

Inactivarea tobramicinei și gentamicinei de către piperacilină a fost demonstrată la pacienți cu insuficiență renală severă.

Pentru informații privind administrarea de piperacilină/tazobactam în asociere cu aminoglicozide, vezi pct 6.2 și 6.6.

Vancomicină

Studiile au evidențiat o incidență crescută de leziuni renale acute la pacienții cărora li s-a administrat concomitent piperacilină/tazobactam și vancomicină, comparativ cu administrarea de vancomicină în monoterapie (vezi pct 4.4). Unele dintre aceste studii au raportat că interacțiunea este dependentă de doza de vancomicină.

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice între piperacilină/tazobactam și vancomicină.

Efecte asupra analizelor de laborator

Similar altor peniciline, metodele non-enzimatice de măsurare a concentrațiilor urinare de glucoză pot furniza rezultate fals-pozitive. Prin urmare, în timpul tratamentului cu piperacilină/tazobactam este necesară măsurarea glicozuriei prin metode enzimatic.

Unele metode chimice de măsurare a proteinelor urinare pot furniza rezultate fals-pozitive. Măsurarea proteinelor cu bandetele urinare nu este afectată.

Testul Coombs direct poate fi pozitiv.

Testele *Platelia Aspergillus* EIA de la Bio-Rad Laboratories pot furniza rezultate fals pozitive la pacienții la care se administrează piperacilină/tazobactam. În cazul utilizării testului *Platelia Aspergillus* EIA de la Bio-Rad Laboratories, s-au raportat reacții încrucișate cu polizaharide și polifuranoze non-*Aspergillus*.

La pacienții cărora li se administrează piperacilină/tazobactam, rezultatele pozitive ale testelor menționate mai sus trebuie confirmate prin alte metode diagnostice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date provenite din utilizarea de piperacilină și tazobactam la femeile gravide sau aceste date sunt limitate.

Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra dezvoltării, dar nu au existat dovezi de teratogenitate la doze toxice materne (vezi pct 5.3).

Piperacilina și tazobactamul traversează placenta. Perasim trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă există indicații clare, adică numai dacă beneficiul terapeutic anticipat depășește riscurile posibile pentru gravidă și făt.

Alăptarea

Piperacilina se excretă în concentrații scăzute în laptele uman; nu s-au studiat concentrațiile de tazobactam în laptele uman. Femeile care alăptează trebuie tratate numai dacă beneficiile terapeutice anticipate depășesc riscurile posibile pentru femeie și sugar.

Fertilitatea

Un studiu, privind fertilitatea, efectuat la șobolani nu a pus în evidență niciun efect asupra fertilității și capacității de împerechere, după administrarea intraperitoneală a tazobactamului sau a combinației piperacilină/tazobactam (vezi pct 5.3).

4.7. Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8. Reacții adverse

Reacția adversă cel mai frecvent raportată (care a apărut la 1 din 10 pacienți) este diareea.

Printre cele mai grave reacții adverse, colita pseudomembranoasă și necroliza epidermică toxică apar la 1 până la 10 pacienți din 10000. Frecvențele pentru pancitopenie, șoc anafilactic și sindrom Stevens-Johnson nu pot fi estimate din datele disponibile în prezent.

În următorul tabel, reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și utilizând termenul MedDRA preferat. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥ 1/10)	Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)	Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100)	Rare (≥ 1/10000 și < 1/1000)	Frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări		suprainfecții cu <i>Candida</i> *		colită pseudomembranoasă	
Tulburări hematologice și limfatice		trombocitopenie, anemie*	leucopenie	agranulocitoză	pancitopenie*, neutropenie, anemie

					hemolitică*, trombocitoză*, eozinofilie*
Tulburări ale sistemului imunitar					șoc anafilactoid*, șoc anafilactic*, reacție anafilactoidă*, reacție anafilactică*, hipersensibilitate*
Tulburări metabolice și de nutriție			hipokaliemie		
Tulburări psihice		insomnie			delirium*
Tulburări ale sistemului nervos		cefalee	convulsii*		
Tulburări vasculare			hipotensiune arterială, flebită, tromboflebită, hiperemie tranzitorie în special la nivelul feței, dar care poate apărea și în alte zone		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				epistaxis	pneumonie euzinofilică
Tulburări gastro- intestinale	diaree	durere abdominală, vărsături, constipație, greață, dispepsie		stomatită	
Tulburări hepatobiliare					hepatită*, icter
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		erupție cutanată tranzitorie, prurit	eritem multimorf*, urticarie, erupție maculopapula ră*	necroliză epidermică toxică*	sindrom Stevens- Johnson*, dermatită exfoliativă, reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)*, pustuloză exantematoasă acută generalizată (AGEP)*, dermatită buloasă, purpură
Tulburări musculo-			artralgie, mialgie		

scheletice și ale țesutului conjunctiv					
Tulburări renale și ale căilor urinare					insuficiență renală, nefrită tubulointerstițială*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		febră, reacție la locul injectării	frisoane		
Investigații		alanina aminotransferaza crescută, creșterea aspartat aminotransferaze, scăderea totală a proteinelor, scăderea volumului de albumină din sânge, test Coombs direct pozitiv, creșterea creatininei serice, creșterea fosfatazei alcaline, creșterea ureei serice, prelungirea timpului de tromboplastină parțial activat	scăderea glicemiei, creșterea bilirubinei serice, prelungirea timpului de protrombină		timpul de sângerare prelungit, creșterea gamaglutamiltransferazei

* Reacții adverse identificate după punerea pe piață a medicamentului

Tratamentul cu piperacilină a fost asociat cu o incidență crescută a febrei și erupțiilor cutanate tranzitorii la pacienții cu fibroză chistică.

Efecte ale antibioticelor din clasa beta-lactamice

Antibioticele beta-lactamice, inclusiv piperacilină / tazobactam, pot duce la manifestări de encefalopatie și convulsii (vezi pct 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9. Supradozaj

Simptome

Au existat raportări după punerea pe piață privind supradozajul cu piperacilină/tazobactam. Majoritatea acestor evenimente, incluzând greață, vărsături și diaree, au fost raportate și în cazul utilizării de doze uzuale recomandate. Pacienții pot prezenta excitabilitate neuromusculară sau convulsii dacă se

administrează intravenos doze mai mari decât cele recomandate (în special în prezența insuficienței renale).

Tratament

În caz de supradozaj, tratamentul cu piperacilină/tazobactam trebuie întrerupt. Nu se cunoaște un antidot specific.

Tratamentul trebuie să fie suportiv și simptomatic, în funcție de starea clinică a pacientului.

Concentrațiile plasmatice în exces de piperacilină sau tazobactam pot fi reduse prin hemodializă (vezi pct 4.4).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibiotice de uz sistemic, peniciline în combinații, incluzând inhibitori de beta-lactamază, codul ATC: J01CR05

Mecanism de acțiune

Piperacilina, o penicilină semisintetică cu spectru larg, își exercită acțiunea bactericidă prin inhibarea sintezei septului și a peretelui celular.

Tazobactamul, un antibiotic beta-lactamic înrudit structural cu penicilinele, este un inhibitor al multor beta-lactamaze care determină frecvent rezistență la peniciline și cefalosporine, dar nu inhibă enzimele AmpC sau metalo-beta-lactamazele. Tazobactamul mărește spectrul antibacterian al piperacilinei, pentru a include numeroase bacterii producătoare de beta-lactamaze care au dobândit rezistență la piperacilina administrată în monoterapie.

Efecte farmacocinetice/farmacodinamice

Timul în care concentrația plasmatică a medicamentului depășește concentrația minimă inhibitoare (T>CMI) este considerat a fi determinantul farmacodinamic major al eficacității piperacilinei.

Mecanism de rezistență

Cele două mecanisme principale de rezistență la piperacilină/tazobactam sunt:

- Inactivarea piperacilinei de către acele beta-lactamaze care nu sunt inhibitate de către tazobactam: beta-lactamazele din clasa moleculară B, C și D.
- Modificări ale proteinelor de care se leagă penicilinele (PBP), fapt ce determină scăderea afinității piperacilinei pentru ținta moleculară bacteriană.

În plus, modificările permeabilității membranei bacteriene, ca și expresia pompelor de eflux pentru mai multe medicamente pot determina sau contribui la apariția rezistenței bacteriene la piperacilină/tazobactam, în special în cazul bacteriilor Gram-negativ.

Valori prag pentru testarea sensibilității

Criteriile de interpretare CMI (concentrație minimă inhibitoare) pentru testarea sensibilității au fost stabilite de Comitetul European pentru Testarea Sensibilității Antimicrobiene (EUCAST) pentru Piperacilină/Tazobactam și sunt enumerate aici:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Sensibilitate

Prevalența rezistenței dobândite poate varia în funcție de aria geografică și în timp pentru speciile selectate, fiind necesare informații despre rezistența locală, în special pentru tratamentul infecțiilor severe. Dacă este necesar, trebuie cerut sfatul unui specialist, când prevalența locală a rezistenței este de așa natură încât utilitatea antibioticului este discutabilă, cel puțin în anumite tipuri de infecții.

Clasificarea speciilor relevante, în funcție de sensibilitatea la piperacilină /tazobactam
SPECII FRECVENT SENSIBILE

<u>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (doar izolate sensibile la ampicilină sau penicilină) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (doar izolate meticilino-sensibile) <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>coagulazo-negativ</i> (doar izolate meticilino-sensibile) <i>Streptococcus agalactiae</i> (streptococci grupa B) [†] <i>Streptococcus pyogenes</i> (streptococci grupa A) [†]
<u>Microorganisme aerobe Gram-negativ</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Microorganisme anaerobe Gram-pozitiv</u> <i>Clostridium spp.</i> <i>Eubacterium spp.</i> Cocci anaerobi gram-pozitiv ^{††}
<u>Microorganisme anaerobe Gram-negativ</u> Grupul <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Porphyromonas spp.</i> <i>Prevotella spp.</i>
SPECII PENTRU CARE REZISTENȚA DOBÂNDITĂ POATE CONSTITUI O PROBLEMĂ
<u>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> [†] Grupul <i>Streptococcus viridans</i> [†]
<u>Microorganisme aerobe Gram-negativ</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia spp.</i>
MICROORGANISME CU REZISTENȚĂ ÎNNĂSCUTĂ
<u>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i> <u>Microorganisme aerobe Gram-negativ</u> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella spp.</i> <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Alte microorganisme</u> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
[†] Streptococci nu sunt bacterii producătoare de β-lactamaze; rezistența la aceste organisme se datorează modificărilor proteinelor de legare ale penicilinei (PBP) și, prin urmare, izolatele sensibile sunt sensibile doar la piperacilină. Rezistența la penicilină nu a fost raportată la <i>S. pyogenes</i> . ^{††} Inclusiv speciile <i>Anaerococcus</i> , <i>Finegoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> și <i>Peptostreptococcus</i> .

Studiul Merino (infecții ale sângelui cauzate de producători de BLSE)

Într-un studiu clinic randomizat prospectiv, pe grupuri paralele de non-inferioritate, publicat, tratamentul definitiv (adică bazat pe sensibilitatea confirmată *in vitro*) cu piperacilină/tazobactam, comparativ cu meropenem, nu a dus la o mortalitate non-inferioară la 30 de zile la pacienții adulți cu infecții ale sângelui cu *E. coli* sau *K. pneumoniae* rezistente la ceftriaxonă.

Un total de 23 din 187 de pacienți (12,3%) randomizați la piperacilină/tazobactam au îndeplinit rezultatul primar al mortalității la 30 de zile, comparativ cu 7 din 191 (3,7%) randomizați la meropenem (diferență de risc, 8,6% [ÎI unilateral 97,5%] – ∞ la 14,5%]; P = 0,90 pentru non-inferioritate). Diferența nu a îndeplinit marja de non-inferioritate de 5%.

Efectele au fost consistente într-o analiză a populației per-protocol, cu 18 din 170 de pacienți (10,6%) care au îndeplinit rezultatul primar într-un grup cu piperacilină/tazobactam, comparativ cu 7 din 186 (3,8%) în grupul cu meropenem (diferență de risc, 6,8). % [ÎI 97,5% unilateral, -∞ până la 12,8%]; P = 0,76 pentru non-inferioritate).

Rezoluția clinică și microbiologică (rezultatele secundare) până în ziua 4 a avut loc la 121 din 177 de pacienți (68,4%) din grupul piperacilină/tazobactam, comparativ cu 138 din 185 (74,6%), randomizați la meropenem (diferență de risc, 6,2% [ÎI 95%] – 15,5 până la 3,1%]; P = 0,19). Pentru rezultatele secundare, testele statistice au fost cu două părți, cu un P < 0,05 considerat semnificativ.

În acest studiu, a fost găsit un dezechilibru al mortalității între grupurile de studiu. S-a presupus că decesele survenite în grupul piperacilină/tazobactam au fost legate mai degrabă de bolile subiacente decât de infecția concomitentă.

5.2. Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea prin perfuzie intravenoasă a unei doze piperacilină/tazobactam de 4 g/0,5 g, în decurs de 30 de minute, concentrațiile plasmatice maxime ale piperacilinei și tazobactamului sunt de 298 μg/ml, respectiv 34 μg/ml.

Distribuție

Atât piperacilina, cât și tazobactamul sunt legate în proporție de aproximativ 30% de proteinele plasmatice. Atât în cazul piperacilinei, cât și al tazobactamului, legarea de proteinele plasmatice nu este influențată de prezența celeilalte substanțe active. Legarea de proteinele plasmatice a metabolitului tazobactamului este negliabilă.

Combinația piperacilină/tazobactam se distribuie în proporție mare în țesuturile și lichidele din organism, incluzând mucoasa intestinală, vezica biliară, plămânii, secreția biliară și oasele. Concentrațiile tisulare medii sunt cuprinse, în general, între 50 și 100% din cele plasmatice. Similar altor peniciline, distribuția în lichidul cefalorahidian este redusă la subiecții cu meninge neinflamate.

Metabolizare

Piperacilina este metabolizată la metabolitul secundar dezetil, puțin activ din punct de vedere microbiologic. Tazobactamul este metabolizat la un singur metabolit, inactiv din punct de vedere microbiologic.

Eliminare

Piperacilina și tazobactamul sunt eliminate pe cale renală, prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. Piperacilina este excretată rapid sub formă nemodificată, 68% din doza administrată apărând în urină. Tazobactamul și metabolitul acestuia sunt eliminați în principal prin excreție renală, 80% din doza administrată sub formă nemodificată și restul sub formă de metabolit unic.

Piperacilina, tazobactamul și dezetil piperacilina sunt, de asemenea, secretate în bilă.

După administrarea de doze unice sau repetate de piperacilină/tazobactam la subiecți sănătoși, timpul de înjumătățire plasmatică a piperacilinei și tazobactamului a fost cuprins între 0,7 și 1,2 ore și nu a fost influențat de doză sau durata perfuziei. Timpii de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru piperacilină și tazobactam cresc pe măsura scăderii clearance-ului renal. Tazobactamul nu modifică semnificativ farmacocinetica piperacilinei. Piperacilina pare să reducă ușor clearance-ul tazobactamului.

Grupe speciale de pacienți

Timpul de înjumătățire plasmatică al piperacilinei și tazobactamului crește cu aproximativ 25% și respectiv 18% la pacienți cu ciroză hepatică, comparativ cu subiecții sănătoși.

Timpul de înjumătățire plasmatică al piperacilinei și tazobactamului crește odată cu scăderea clearance-ului creatininei. Comparativ cu pacienții cu funcție renală normală, creșterea timpului de înjumătățire plasmatică este de două și respectiv de patru ori mai mare pentru piperacilină și tazobactam, la un clearance al creatininei sub 20 ml/min.

Prin hemodializă se elimină 30% până la 50% din doza de piperacilină/tazobactam și în plus, 5% din doza de tazobactam este eliminată sub formă de metabolit al tazobactamului. Prin dializă peritoneală se elimină aproximativ 6% din doza de piperacilină și 21% din doza de tazobactam, cel mult 18% din doza de tazobactam fiind eliminată sub formă de metabolit al tazobactamului.

Copii și adolescenți

Într-o analiză farmacocinetică populațională, clearance-ul estimat pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 9 luni și 12 ani a fost comparabil cu cel observat la adulți, cu valori medii (ES) populaționale de 5,64 (0,34) ml/min și kg. Clearance-ul estimat al piperacilinei este de 80% din această valoare pentru copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 9 luni. Valoarea medie populațională (ES) pentru volumul de distribuție al piperacilinei este de 0,243 (0,011) l/kg și este independentă de vârstă.

Vârstnici

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică pentru piperacilină și tazobactam a fost cu 32% și respectiv 55% mai mare la vârstnici, comparativ cu subiecții mai tineri. Această diferență poate fi determinată de modificările clearance-ului creatininei legate de vârstă.

Rasă

Nu s-au observat diferențe privind farmacocinetica piperacilinei sau tazobactamului între voluntarii sănătoși asiatici (n=9) și caucazieni (n=9), cărora li s-au administrat doze unice de piperacilină/tazobactam 4 g/0,5 g.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea. Nu s-au efectuat studii privind carcinogenitatea în cazul administrării piperacilinei/tazobactam.

La șobolani, un studiu privind efectele administrării intraperitoneale a tazobactamului sau a combinației piperacilină/tazobactam asupra fertilității și a funcției generale de reproducere a raportat scăderea dimensiunilor puilor născuți și creșterea numărului de fetoși cu întârzieri de osificare și modificări ale coastelor și toxicitate maternă concomitentă. Fertilitatea generației F1 și dezvoltarea embrionară a generației F2 nu au fost afectate.

Studiile privind evaluarea teratogenității efectuate la șoareci și șobolani după administrarea intravenoasă de tazobactam sau a combinației piperacilină/tazobactam au demonstrat scăderi ușoare ale greutății fetoșilor la șobolani la doze toxice materne dar nu au evidențiat efecte teratogene.

După administrarea intraperitoneală a tazobactamului sau a combinației piperacilină/tazobactam la șobolan, dezvoltarea peri/postnatală a fost afectată (scădere a greutății puilor, creștere a numărului de pui născuți morți, creștere a mortalității puilor) dependent de toxicitatea maternă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Fără excipienți.

6.2. Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

Ori de câte ori Perasin este utilizat concomitent cu un alt antibiotic (de exemplu un aminoglicozid), medicamentele trebuie administrate separat. Amestecarea *in vitro* a antibioticelor beta-lactamice cu aminoglicozide poate determina inactivarea substanțială a aminoglicozidului.

Perasin nu trebuie amestecat cu alte medicamente în seringă sau în flaconul de perfuzie, deoarece nu s-a stabilit compatibilitatea.

Perasin se va administra printr-un set de perfuzie separat de orice alt medicament, cu excepția cazului în care compatibilitatea a fost demonstrată.

Din cauza instabilității chimice, Perasin nu trebuie diluat în soluții care conțin numai bicarbonat de sodiu.

Perasin nu este compatibil cu Soluția Ringer lactat (soluția Hartman) și pentru coadministrare prin intermediul unui port de injectare în Y.

Perasin nu trebuie amestecat cu produse din sânge sau hidrolizate de albumină.

6.3. Perioada de valabilitate

Flacon sigilat: 3 ani.

După reconstituire: stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată pentru o perioadă de 24 ore la 25°C și pentru 48 ore la 2-8°C, după reconstituirea cu unul din solvenții compatibili.

După diluare: stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată pentru o perioadă de 24 ore la 25°C și pentru 48 ore la 2-8°C, după diluarea cu unul din solvenții compatibili.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal, nu ar trebui să fie mai mari de 24 ore la 2-8°C, cu excepția cazului în care reconstituirea și diluarea au avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4. Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5. Natura și conținutul ambalajului

Perasin 4 g/0,5 g: flacon din sticlă tip I cu dop din cauciuc bromobutilic și capsă de etanșare detașabilă.

Mărimi de ambalaj: cutii cu 1 flacon sau 10 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Reconstituirea și diluarea trebuie efectuate în condiții aseptice. Înainte de administrare, soluția trebuie inspectată vizual pentru identificarea particulelor și a modificărilor de culoare. Soluția trebuie utilizată numai dacă este limpede și fără particule vizibile.

Administrare intravenoasă

Fiecare flacon trebuie reconstituit cu volumul de solvent prezentat în tabelul de mai jos, utilizând unul dintre solvenții compatibili pentru reconstituire. Se rotește flaconul până când pulberea este dizolvată. Când rotirea este constantă, reconstituirea se produce, de regulă, în decurs de 5-10 minute (pentru detalii privind manipularea, vezi mai jos).

Conținutul flaconului	Volumul de solvent* care trebuie adăugat în flacon	Volum dezlocuit	Concentrația aproximativă/ml
4 g / 0,50 g (4 g piperacilină și 0,5 g tazobactam)	20 ml	3 ml	Piperacilină: 173,9 mg/ml Tazobactam: 21,7 mg/ml

* Solvenți compatibili pentru reconstituire:

- soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9% (9 mg/ml)
- apă pentru preparate injectabile sterile ⁽¹⁾
- glucoză 5%

⁽¹⁾Volumul maxim recomandat de apă pentru preparate injectabile sterile per doză este de 50 ml.

Soluțiile reconstituite trebuie extrase din flacon cu ajutorul unei seringi. Când este reconstituit conform instrucțiunilor, conținutul flaconului extras cu ajutorul seringii va furniza cantitatea de piperacilină și tazobactam specificată pe etichetă.

Soluțiile reconstituite pot fi diluate suplimentar până la volumul dorit (de exemplu 50 ml până la 150 ml) cu unul din următorii solvenți compatibili:

- soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9% (9 mg/ml)
- glucoză 5%
- dextran 6% în clorură de sodiu 0,9% (9 mg/ml)

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementărilor locale.

Medicamentul este indicat numai pentru o singură administrare. Orice soluție neutilizată trebuie aruncată.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Antibiotice S.A.
Str. Valea Lupului nr. 1, 707410 Iași, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14648/2022/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări – Ianuarie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2024