



REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PERASIN 2 g/0,25 g pulbere pentru soluție perfuzabilă

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

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține piperacilină 2 g sub formă de piperacilină sodică și tazobactam 0,25 g sub formă de tazobactam sodic.

Excipienți:

Un flacon de Perasin 2 g/0,25 g conține sodiu 4,69 mmol (108 mg).

Fiecare flacon conține piperacilină 4 g sub formă de piperacilină sodică și tazobactam 0,5 g sub formă de tazobactam sodic.

Excipienți:

Un flacon de Perasin 4 g/0,5 g conține sodiu 9,39 mmol (216 mg).

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Perasin este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții la adulți, adolescenți și copii cu vârstă 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 cu, sau presupusă a fi asociată cu oricare dintre infecțiile enumerate mai sus.

Perasin poate fi utilizat pentru tratamentul pacienților cu neutropenie însoțită de febră presupusă a fi datorată unei infecții bacteriene.

Copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 ani

- Infecții intraabdominale complicate

Perasin poate fi utilizat în tratamentul copiilor cu neutropenie însoțită de febră presupusă a fi datorată

unei infecții bacteriene.

Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale privind utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.



4.2 Doze și mod de administrare

Doza și frecvența administrării Perasin depind de severitatea și localizarea infecției și de agenții patogeni prezumptivi.

Pacienți adulți și adolescenți

Infecții

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

Pentru pneumonia nozocomială și infecțiile bacteriene la pacienți cu neutropenie, doza recomandată este de piperacilină 4 g/tazobactam 0,5 g administrată la interval de 6 ore. Acest regim terapeutic poate fi aplicat și în tratamentul pacienților cu alte infecții, când acestea sunt deosebit de severe.

Tabelul următor rezumă frecvența de administrare a tratamentului și doza recomandată la pacienți 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 adulți cu neutropenie însoțită de febră presupusă a fi datorată unei infecții bacteriene
La interval de 8 ore	Infecții ale tractului urinar complicate (incluzând pielonefrită)
	Infecții intraabdominale complicate
	Infecții cutanate și de țesuturi moi (incluzând infecțiile piciorului diabetic)

Insuficiență renală

Doza intravenoasă 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 intervale de 8 ore
< 20	Doza maximă recomandată: 4 g/0,5 g la intervale 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 rezumă 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 kilogram corp, la interval de 6 ore	Copii cu neutropenie și febră presupusă a fi datorată unor infecții bacteriene*
Piperacilină 100 mg/Tazobactam 12,5 mg pe kilogram corp, la interval de 8 ore	Infecții intraabdominale complicate*

* A nu se depăși maxim 4 g/0,5 g pe doză în decurs de 30 de minute.

Insuficiență renală

Doza intravenoasă 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 pe 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 pe kg, după fiecare ședință de dializă.

Administrarea la copii cu vârsta sub 2 ani

Siguranța și eficacitatea Perasin 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 agentul(ții) patogen(i) și de evoluția clinică și bacteriologică a pacientului.

Calea de administrare

Perasin 2 g/0,25 g se administrează prin perfuzie intravenoasă (în decurs de 30 de minute).

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

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea, vezi pct. 6.6.

4.3. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active, la oricare dintre agenții antibacterieni din clasa penicilinelor. Antecedente de reacții alergice severe acute la orice 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 (anafactice/anafilactice [incluzând șoc]). Aceste reacții apar cu mai mare

probabilitate la persoane cu sensibilitate la alergeni multipli în antecedente. Reacțiile grave de hipersensibilitate impun întreruperea tratamentului antibiotic și pot necesita administrarea de epinefrină sau alte măsuri de urgență.

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 Perasin 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 trebuie inițiată 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 crescute pot să apară complicații neurologice sub forma convulsiilor, în special la pacienți cu insuficiență renală.

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

Fiecare flacon de Perasin 2/0,25 g conține 4,69 mmol (108 mg) de Na⁺ și fiecare flacon de Perasin 4/0,5 g conține 9,39 mmol (216 mg) de Na⁺. 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 blocant neuromuscular al vecuronului. Având în vedere mecanismele de acțiune similare, se anticipează ca efectul blocant neuromuscular produs de oricare dintre relaxantele musculare nedepolarizante să fie prelungit în prezența piperacilinei.

Anticoagulante orale

În timpul administrării concomitente de 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 monitorizate periodic.

Metotrexat

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

Probenecid

Similar altor peniciline, administrarea concomitentă de probenecid și piperacilină/tazobactam determină un timp de înjumătățire mai mare 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 prin administrarea tobramicinei.

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



Pentru informații privind administrarea piperacilinei/tazobactamului în asociere cu aminoglicozide, vă rugăm să consultați pct. 6.2 și 6.6.

Vancomicină

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

Efecte asupra analizelor de laborator

Similar altor peniciline, metodele neenzimatic de măsurare a concentrațiilor urinare de glucoză pot furniza rezultate fals-pozitive. Prin urmare, în timpul tratamentului cu Perasin® 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 Perasin. În cazul utilizării testului *Platelia Aspergillus* EIA de la Bio-Rad Laboratories, s-au raportat reacții încrucișate cu polizaharide și polifuranoze non-*Aspergillus*. Rezultatele pozitive ale testelor menționate mai sus la pacienții cărora li se administrează Perasin trebuie confirmate prin alte metode diagnostice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea Perasin la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

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

Piperacilina și tazobactamul traversează placenta. Piperacilina/tazobactamul trebuie utilizate 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 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

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate (care au apărut la 1 până la 10 pacienți din 100) sunt diaree, vărsături, greață și erupții cutanate tranzitorii.

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	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)	Foarte rare ($< 1/10000$)
Infecții și infestări		suprainfecții cu <i>Candida</i>		
Tulburări hematologice și limfatice		leucopenie, neutropenie, trombocitopenie	anemie, anemie hemolitică, purpură, epistaxis, timp de sângerare prelungit, eozinofilie	agranulocitoză, pancitopenie, timp de tromboplastină parțial activată prelungit, timp de protrombină prelungit, test Coombs direct pozitiv, trombocitemie
Tulburări ale sistemului imunitar		hipersensibilitate	reacție anafilactică/ anafilactoidă (incluzând șoc)	
Tulburări metabolice și de nutriție				hipokaliemie, scăderea glicemiei, scăderea albuminemiei, scăderea proteinelor serice totale
Tulburări ale sistemului nervos		cefalee, insomnie		
Tulburări vasculare		hipotensiune arterială; tromboflebită, flebită	hiperemie facială	
Tulburări gastro-intestinale	diaree, vărsături, greață	icter, stomatită, constipație, dispepsie	colită pseudomembranoasă, durere abdominală	
Tulburări hepatobiliare		creșterea alaninaminotransferazei, creșterea aspartataminotransferazei	hepatită, creșterea bilirubinemiei, creșterea concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline, creșterea concentrației plasmatice a gamma-glutamilttransferazei	



Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	erupție cutanată tranzitorie, incluzând erupție maculopapulară	urticarie, prurit	eritem multiform, dermatită buloasă, exantem	necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			artralgie, mialgie	
Tulburări renale și ale căilor urinare		creșterea creatininemiei	insuficiență renală, nefrită tubulointerstițială	creșterea uremiei
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		febră, reacție la locul injectării	frisoane	

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

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 de asemenea raportate la doza uzuală recomandată. 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 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 metallo-beta-lactamazele. Tazobactam mărește spectrul antibacterian al piperacilinei pentru a include numeroase bacterii producătoare de beta-lactamaze care au dobândit rezistență la piperacilina administrată în monoterapie.

Relația farmacocinetică/farmacodinamie

Timpul 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. În plus, tazobactamul nu oferă protecție împotriva beta-lactamazelor cu spectru extins (BLSE) din clasa moleculară A și din grupele enzimactice D.
- Alterarea proteinelor care se leagă de peniciline (PBP), care 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

Valori prag clinice EUCAST privind CMI pentru piperacilină/tazobactam (02.12.2009, v 1). În scopul testării sensibilității, concentrația tazobactamului este fixată la 4 mg/l

Patogen	Valori prag corelate cu specia ($S \leq / R >$)
<i>Enterobacteriaceae</i>	8/16
<i>Pseudomonas</i>	16/16
Anaerobi Gram-negativ și Gram-pozitiv	8/16
Valori limită necorelate cu specia	4/16

Sensibilitatea *streptococilor* este dedusă pe baza sensibilității la penicilină.

Sensibilitatea *stafilococilor* este dedusă pe baza sensibilității la oxacilină.

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> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , sensibil la meticilină [£] <i>Staphylococcus spp.</i> , coagulazo-negativ, meticilino-sensibile <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococi de grup B</i>
<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> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
<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> ^{s, +} <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> Grupul <i>Streptococcus viridans</i>
<u>Microorganisme aerobe Gram-negativ</u> ^s <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Burkholderia cepacia</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>Legionella spp.</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^{+, s}

Alte microorganisme
Chlamydophila pneumoniae
Mycoplasma pneumoniae



^s Specii care prezintă sensibilitate intermediară naturală.

⁺ Specii pentru care incidența rezistenței crescute (peste 50%) a fost observată în mai mult de o zonă/țară/regiune din cadrul UE.

[£] Toți stafilococii rezistenți la meticilină sunt rezistenți la piperacilină / tazobactam.

5.2. Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea unei doze de 4 g/0,5 g piperacilină/tazobactam în decurs de 30 de minute prin perfuzie intravenoasă, concentrațiile plasmatice maxime ale piperacilinei și tazobactamului sunt de 298 µg/ml și, 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 celuilalt compus. Legarea de proteinele plasmatice a metabolitului tazobactamului este neglijabilă.

Piperacilina/tazobactamul se distribuie în proporție mare în țesuturile și lichidele din organism, incluzând mucoasa intestinală, vezicula biliară, plămânii, bila și oasele. Concentrațiile tisulare medii sunt în general cuprinse între 50 și 100% din cele plasmatice. Similar altor peniciline, distribuția în lichidul cefalorahidian este redusă la subiecții cu meninge neinflamat.

Metabolizare

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

Eliminare

Piperacilina și tazobactamul sunt eliminate renal, prin filtrare glomerulară și secreție tubulară.

Piperacilina este excretată rapid sub formă nemodificată, 68% din doza administrată apărând în urină. Tazobactamul și metabolizii 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 deetil 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. Timpul 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 al piperacilinei și tazobactamului crește cu aproximativ 25% și, respectiv 18% la pacienți cu ciroză hepatică comparativ cu subiecții sănătoși.

Timpul de înjumătățire al piperacilinei și tazobactamului crește odată cu scăderea clearance-ului creatininei. Comparativ cu pacienții cu funcție renală normală, creșterea timpului de înjumătățire 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; în plus, 5% din doza de tazobactam este eliminată sub formă de metabolit al tazobactamului. Prin dializă peritoneală se elimină aproximativ 6% și 21% din dozele de piperacilină și, respectiv 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 vârstă cuprinsă între 9 luni și 12 ani a fost comparabil cu cel observat la adulți, cu valori medii (ES) populăionale de 5,64 (0,34) ml/min și kg. Clearance-ul estimat al piperacilinei este de 80% din această valoare pentru copii cu vârstă 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.

Pacienți vârstnici

Timpu mediu de înjumătățire pentru piperacilină și tazobactam a fost cu 32% și, respectiv 55% mai mare la vârstnici comparativ cu subiecții mai tineri. Această diferență se poate datora modificărilor 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 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 / tazobactamului.

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

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

Dezvoltarea peri-/postnatală a fost afectată (scăderea greutății puilor, creșterea numărului de pui născuți morți, creșterea mortalității puilor) în același timp cu toxicitatea maternă după administrarea intraperitoneală a tazobactamului sau a asocierii piperacilină / tazobactam la șobolan.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Nu sunt 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.

Datorită instabilității chimice, Perasin nu trebuie utilizat în soluții care conțin numai bicarbonat de sodiu.

Perasin nu trebuie adăugat la produse din sânge sau hidrolizate de albumină.

6.3. Perioada de valabilitate



Flaconul în ambalaj original: 2 ani.

După reconstituire (și diluare)

Soluția Perasin reconstituită și/sau diluată trebuie utilizată imediat.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Soluția neutilizată trebuie aruncată.

6.4. Precauții speciale pentru păstrare

Flacon nedeschis.

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

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului reconstituit/diluat, vezi pct. 6.3.

6.5. Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră, cu capacitatea de 30 ml, închis cu dop de cauciuc și sigilat cu capsă din aluminiu, conținând pulbere pentru soluție perfuzabilă.

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră, cu capacitatea de 48 ml, închis cu dop de cauciuc și sigilat cu capsă din aluminiu, conținând pulbere pentru soluție perfuzabilă.

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 în vederea identificării 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
2 g / 0,25 g (2 g piperacilină și 0,25 g tazobactam)	10 ml
4 g / 0,50 g (4 g piperacilină și 0,5 g tazobactam)	20 ml

* Solvenți compatibili pentru reconstituire:

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

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%



- soluție injectabilă Ringer lactat
- soluție Hartmann
- Ringer acetat
- acetat/ Ringer malat

Administrare concomitentă a Perasin cu aminoglicozide

Datorită inactivării *in vitro* a aminoglicozidelor de către antibioticele beta-lactamice, se recomandă ca Perasin și aminoglicozidul să fie administrate separat. În cazul în care se indică tratament concomitent cu aminoglicozide, Perasin și aminoglicozidul trebuie reconstituite și diluate separat.

În situațiile în care se recomandă administrarea concomitentă, Perasin este compatibil pentru administrare concomitentă în perfuzie prin cateter în Y numai cu următoarele aminoglicozide, în următoarele condiții:

Aminoglicozid	Doza de Perasin	Volumul de solvent (ml) pentru Perasin	Interval de concentrație aminoglicozid* (mg/ml)	Solvenți compatibili
Amikacină	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	1,75 – 7,5	clorură de sodiu 0,9% sau glucoză 5%
Gentamicină	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	0,7 – 3,32	clorură de sodiu 0,9% sau glucoză 5%

* Doza de aminoglicozid trebuie calculată în funcție de greutatea pacientului, gravitatea infecției (gravă sau cu risc vital) și funcția renală (clearance-ul creatininei).

Nu s-a stabilit compatibilitatea Perasin cu alte aminoglicozide. Numai concentrația și solvenții pentru amikacină și gentamicină, cu doza de Perasin specificată în tabelul de mai sus, au fost stabilite ca fiind compatibile pentru administrare concomitentă în perfuzie prin cateter în Y. Administrarea concomitentă prin cateter în Y în orice alt mod în afara celor enumerate mai sus poate determina inactivarea aminoglicozidului de către Perasin.

Vezi pct. 6.2 pentru incompatibilități

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

Soluția Perasin reconstituită și/sau diluată trebuie utilizată imediat.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminate conform reglementărilor locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Antibiotice SA

Str. Valea Lupului nr. 1, 707410 Iași, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

2489/2010/01

2490/2010/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare-martie 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2011.

