

ПРИЛОЖЕНИЕ III

Кратка характеристика на продукта, Означения върху опаковката и листовката

Забележка: тази кратката характеристика на продукта, означения върху опаковката и листовката са версията, валидна към момента на решението на комисията

След решението на комисията, компетентните власти на държавите-членки, в сътрудничество с референтната страна ще актуализират продуктова информация съгласно изискванията. Ето защо, тази кратка характеристика на продукта, означения върху опаковката и листовката може да не представляват последните текстове.

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТАЗОЦИН и свързани с него имена (вж. Приложение I) 2 g / 0,25 g прах за инфузионен разтвор

ТАЗОЦИН и свързани с него имена (вж. Приложение I) 4 g/0,5 g прах за инфузионен разтвор

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа пиперацилин (*piperacillin*) (като натриева сол), еквивалентен на 2 g и тазобактам (*tazobactam*) (като натриева сол), еквивалентен на 0,25 g.

Всеки флакон ТАЗОЦИН 2 g / 0,25 g съдържа 5,58 mmol (128 mg) натрий.

Всеки флакон съдържа пиперацилин (*piperacillin*) (като натриева сол), еквивалентен на 4 g и тазобактам (*tazobactam*) (като натриева сол), еквивалентен на 0,5 g.

Всеки флакон ТАЗОЦИН 4 g/0,5 g съдържа 11,16 mmol (256 mg) натрий.

Помощни вещества:

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор.

Бял до белезникав прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

ТАЗОЦИН е показан за лечение на следните инфекции при възрастни и деца над 2 години (вж. точка 4.2 и 5.1):

Възрастни и юноши

- Тежка пневмония, включително болнично-придобита и свързана с механична вентилация;
- Усложнени инфекции на пикочните пътища;
- Усложнени интраабдоминални инфекции;
- Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани (включително инфектирано диабетно стъпало);

Лечение на пациенти с бактериемия, свързана с, или подозирана, че е свързана с някоя от изброените по-горе инфекции.

ТАЗОЦИН може да се прилага при пациенти с фебрилна неутропения, която би могла да се дължи на бактериална инфекция.

Деца от 2 до 12 години

- Усложнени интраабдоминални инфекции

ТАЗОЦИН може да се прилага при деца с фебрилна неутропения, която би могла да се дължи на бактериална инфекция.

Необходимо е да се вземат под внимание приетите ръководства за прилагане на антибактериални лекарствени продукти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозировката и честотата на прилагане на ТАЗОЦИН зависят от тежестта и локализацията на инфекцията и очакваните патогени.

Възрастни и юноши

Инфекции

Обичайната доза е 4 g пиперацилин / 0,5 g тазобактам на всеки 8 часа.

При нозокомиална пневмония и бактериални инфекции при неутропенични пациенти, препоръчителната доза е 4 g пиперацилин / 0,5 g тазобактам на всеки 6 часа. Тази терапевтична схема може да се прилага и при пациенти с други особено тежки инфекции.

В по-долната таблица са описани честотата и препоръчителната доза при възрастни и юноши, съгласно показанието:

Терапевтична честота	ТАЗОЦИН 4 g / 0,5 g
На всеки 6 часа	Тежка пневмония
	Фебрилна неутропения при възрастни, която би могла да се дължи на бактериална инфекция.
На всеки 8 часа	Усложнени инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит)
	Усложнени интраабдоминални инфекции
	Инфекции на кожата и меките тъкани (включително инфектирано диабетно стъпало)

Бъбречно увреждане

Необходимо е дозата за интравенозно приложение да се коригира според степента на увреждане на бъбречната функция, както следва (всеки пациент трябва да се мониторира внимателно за симптоми на медикаментозна токсичност; дозировката и интервалът на приложение трябва да се коригират подходящо):

Креатининов клирънс (ml/min)	ТАЗОЦИН (Препоръчителна доза)
>40	Не е необходима корекция на дозата
20-40	Максимална препоръчителна доза: 4 g/500 mg на всеки 8 часа
<20	Максимална препоръчителна доза: 4 g/500 mg на всеки 12 часа

При пациенти на хемодиализа е необходимо въвеждането на допълнителна доза от 2 g/0,25 g пиперацилин/тазобактам след всяка диализа, поради това, че при хемодиализата се отстраняват 30% - 50% пиперацилин за 4 часа.

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Пациенти в старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата при пациенти в старческа възраст с нормална бъбречна функция или стойности на креатининовия клирънс над 40 ml/min.

Педиатрична популация (2-12 години)

Инфекции

В таблицата по-долу са представени честотата на приложение и дозата спрямо телесната маса за педиатрични пациенти от 2 до 12 години в зависимост от показанието.

Дозировка спрямо тегло и честота на приложение	Показание
80 mg пиперацилин / 10 mg тазобактам на kg телесно тегло / всеки 6 часа	Неутропенични деца с треска, която може да е предизвикана от бактериални инфекции *
100 mg пиперацилин / 12,5 mg тазобактам на kg телесно тегло / всеки 8 часа	Усложнени интраабдоминални инфекции*

* Да не се превишава максимума от 4 g / 0,5 g за доза в рамките на 30 минути.

Бъбречно увреждане

Необходимо е дозата за интравенозно приложение да се коригира според степента на увреждане на бъбречната функция, както следва (всеки пациент трябва да се мониторира внимателно за симптоми на лекарствена токсичност; дозата на лекарството и интервалът на приложение трябва да се коригират подходящо):

Креатининов клирънс (ml/min)	Тазоцин (препоръчителна доза)
> 50	Не е необходима корекция на дозата
≤ 50	70 mg пиперацилин / 8,75 mg тазобактам / kg на всеки 8 часа.

При деца на хемодиализа е необходимо въвеждането на една допълнителна доза от 40 mg пиперацилин / 5 mg тазобактам / kg след всяка диализа.

Употреба при деца на възраст под 2години

Безопасността и ефикасността на ТАЗОЦИН при деца на възраст от 0-2 години не са установени.

Липсват данни от контролираните клинични проучвания.

Продължителност на лечението

Обичайната продължителност на лечението при по-голяма част от показанията варира между 5-14 дни. Все пак продължителността на лечението трябва да се влияе от тежестта на инфекцията, патогенните причинители и клиничното и микробиологично подобрение на пациента

Път на въвеждане

TAZOCIN 2 g / 0,25 g се прилага чрез бавна интравенозна инфузия (над 30 минути).

TAZOCIN 4 g / 0,5 g се прилага чрез бавна интравенозна инфузия (над 30 минути).

За инструкции относно разтварянето, вж. точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества.

Анамнеза за тежка алергична реакция към други бета-лактамни активни вещества (напр. цефалоспорин, монобактам или карбапенем).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При избора на комбинацията пиперацилин/тазобактам за лечение на всеки пациент трябва да се прецени дали е подходящо прилагането на широкоспектърен полу-синтетичен пеницилин, като се вземат под внимание фактори като тежестта на инфекцията и преобладаващата резистентност към други подходящи антибактериални продукти.

Преди започване на лечението с Тазоцин трябва да се съберат подробни данни за предшестващи прояви на свръхчувствителност към пеницилини, други бета-лактамни продукти (напр. цефалоспорини, монобактам или карбапенем) и други алергени. При пациенти, лекувани с пеницилинови антибиотици вкл. ТАЗОЦИН, са наблюдавани сериозни и понякога фатални (анафилактични/ анафилактоидни (вкл. шок)) реакции на свръхчувствителност. Такива реакции е по-вероятно да се появят при пациенти с данни за свръхчувствителност към множество алергени. При тежки реакции на свръхчувствителност, приложението на лекарството трябва да се преустанови и може да се наложи приложение на адреналин и други спешни мерки.

Индуциран от антибиотици псевдомембранозен колит може да се прояви с тежка персистираща диария, която може да бъде животозастрашаваща. Симптомите на псевдомембранозния колит може да се появят по-време или след антибактериалното лечение. Приемът на Тазоцин трябва незабавно да се преустанови.

В резултат от лечението с Тазоцин може да се появят резистентни микроорганизми, което може да причини суперинфекция.

При някои пациенти, приемащи бета-лактамни антибиотици са наблюдавани кръвотечения. Тези прояви понякога са свързани с промени в коагулационните проби като време на съсирване, тромбоцитна агрегация, протромбиново време и се появяват по-често при пациенти с бъбречна недостатъчност. При поява на кръвене антибиотичното лечение трябва да се преустанови и да се предприемат подходящи мерки.

Левкопения и неутропения могат да се появят, особено при продължителна терапия. По тази причина трябва да се осъществява периодичен контрол на хемопоезата.

Както при лечението с други пеницилини, когато се приложат високи дози, особено при пациенти с увредена бъбречна функция, могат да се появят неврологични усложнения под формата на конвулсии.

Всеки флакон Тазоцин 2 g / 0,25 g съдържа 5,58 mmol (128 mg) натрий. Всеки флакон Тазоцин 4 g / 0,5 g съдържа 11,16 mmol (256 mg) натрий. Това трябва да се вземе под внимание при пациенти на контролирана натриева диета.

При пациенти с ниски стойности на калий или при лица, приемащи съпътстващи лекарствени продукти може да възникне хипокалемия, която може да понижи нивата на калий. При тези болни трябва да се провеждат чести изследвания на серумните електролити.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Недеполяризиращи миорелаксанти

При едновременна употреба на пиперацилин с векуроний се удължава нервно-мускулната блокада, предизвикана от векуроний. Счита се, че поради сходния им механизъм на действие, нервно-мускулната блокада, предизвикана от който и да е от останалите недеполяризиращи миорелаксанти, може да се удължи в присъствие на пиперацилин.

Перорални антикоагуланти

При съпътстваща употреба на ТАЗОЦИН с хепарин, перорални антикоагуланти и други продукти, оказващи влияние върху системата на кръвосъсирване вкл. тромбоцитните функции, трябва редовно да се правят коагулационни изследвания и да се следят резултатите.

Метотрексат

Пиперацилин може да намали екскрецията на метотрексат. Следователно е необходимо мониториране на серумните нива на methotrexate, за да се избегнат прояви на лекарствена токсичност.

Пробенецид

Както и при други пеницилини, едновременната употреба на пробенецид и ТАЗОЦИН предизвиква удължаване на плазмения полуживот и намаляване на бъбречния клирънс, както на пиперацилин така и на тазобактам. Независимо от това, пиковите плазмени концентрации и на двете лекарства не се променят.

Аминогликозиди

Пиперацилин, самостоятелно или с тазобактам, не повлиява значително фармакокинетиката на тобрамицин при пациенти с нормална бъбречна функция и леко или умерено бъбречно увреждане. Фармакокинетиката на пиперацилин, тазобактам и метаболит M1 също не се променят значително в резултат от прилагането на тобрамицин.

При пациенти с тежко бъбречно увреждане се наблюдава инактивиране на тобрамицин и гентамицин от пиперацилин.

За информация свързана с прилагането на пиперацилин/тазобактам и аминогликозиди, виж точка 6.2 и 6.6.

Ванкомицин

Не е наблюдавано взаимодействие между пиперацилин/тазобактам и ванкомицин.

Ефекти върху лабораторните изследвания

Както при останалите пеницилини, приложението на ТАЗОЦИН може да доведе до фалшиво-положителна реакция за наличие на глюкоза в урината при използване на не-ензимни методи.

Препоръчва се употреба на ензимни тестове при измерване на глюкозата в урината по време на лечението с Тазоцин.

Редица химични методи за измерване на съдържанието на протеини в урината може да доведе до фалшиво-положителни резултати. Методите, основаващи се на тест-ленти не се повлияват.

Директният тест на Coombs може да бъде положителен.

Известни са случаи на фалшиво положителни резултати за наличието на *Aspergillus* при използването на Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA тест при пациенти, приемащи Тазоцин. Известни са кръстосани реакции с не-*Aspergillus* полизахариди и полифуранози с теста Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA.

Ето защо положителните резултати при пациенти, приемащи Тазоцин трябва да бъдат интерпретирани внимателно и да бъдат потвърдени чрез други диагностични методи.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни за приложението на Тазоцин при бременни.

Проучванията при животни показват ембриотоксичност, но няма данни за тератогенност при токсични за майката дози (вж. точка 5.3).

Пиперацилин и тазобактам преминават през плацентата. Пиперацилин/ тазобактам трябва да се приема от бременни жени само в случай, че терапевтичната полза значително надвишава риска по отношение на пациентката и плода.

Кърмене

Пиперацилин се екскретира в ниски концентрации в кърмата. Концентрациите на тазобактам в кърмата не са проучвани. ТАЗОЦИН трябва да се приема от кърмачки само в случай, че терапевтичната полза значително надвишава риска по отношение на пациентката и детето.

Фертилитет

Проучване върху фертилитета при плъхове не установява ефекти върху фертилитета и чифтосването след интраперитонеално приложение на тазобактам или комбинацията пиперацилин/ тазобактам (вж. точка 5.3).

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани лекарствени реакции, за които се съобщава (наблюдавани при 1 до 10 на всеки 100 пациента) са диария, повръщане, гадене и обрив.

В таблицата по-долу нежеланите лекарствени реакции са описани по системо-органен и клас и съгласно MedDRA-термина. Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени по ред на намаляваща сериозност.

Системо- органен клас	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	Много редки (< 1/10 000)
Инфекции и инфестации		Кандида суперинфекция		
Нарушения на кръвта и лимфната система		левкопения, неутропения, тромбоцитопени я	анемия, хемолитична анемия, пурпура, епистаксис, удължено време за кървене, еозинофилия	агранулоцитоза, панцитопения, удължено парциално тромбопластинов о време, удължено протромбиново време, положителен директен тест на Coombs тромбоцитемия
Нарушения на имунната система		свръхчувствител ност	анафилактична/ анафилactoидна реакция (включително шок)	
Нарушения на метаболизма и храненето				хипокалемия, понижени серумни нива на глюкоза, понижени серумни нива на албумин, понижени серумни нива на общ белтък
Нарушения на нервната система		главоболие, безсъние		
Съдови нарушения		хипотония, тромбофлебит, флебит	зачервяване	
Стомашно- чревни нарушения	диария, повръщане, гадене	жълтеница, стоматит, констипация, диспепсия	Псевдо- мембранозен колит, абдоминална болка	
Хепатобилиарн и нарушения		Повишени нива на аланин аминотрансфера за (АЛАТ), повишени нива на аспартат аминотрансфера за (АСАТ)	хепатит, повишени нива на билирубин, повишени нива на алкална фосфатаза (АФ), повишени нива на гама- глутамил трансфераза	

Системо- органен клас	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	Много редки (< 1/10 000)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	обрив, включително макулопапуло зен	уртикария, пруритус	Мултиформен еритем, булозен дерматит, екзантем	Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан			артралгия, миалгия	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Повишени серумни нива на креатинин	Бъбречна недостатъчност, тубулоинтерстиц иален нефрит	Повишени серумни нива на уреа
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		фебрилитет, реакции на мястото на инжектиране	втрисане	

Терапията с пиперацилин се свързва с повишена честота на фебрилни състояния и обриви при пациенти с кистична фиброза.

4.9 Предозиране

Симптоми

Съществуват постмаркетингови съобщения за предозиране с пиперацилин/тазобактам. По-голямата част от тези събития вкл., гадене, повръщане и диария са наблюдавани и при препоръчваните терапевтични дози.

При пациенти, получили по-висока от препоръчваната доза, може да се наблюдава повишена нервномускулна възбудимост или гърчове (особено в случаите на бъбречна недостатъчност).

Лечение

В случай на предозиране, лечението с пиперацилин /тазобактам трябва да бъде прекратено. Няма познат антидот.

Лечението е поддържащо и симптоматично, в зависимост от състоянието на пациента.

Повишените серумни концентрации на пиперацилин или тазобактам могат да бъдат редуцирани чрез хемодиализа (вж. точка 4.4.).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антибактериални средства за системно приложение, комбинации на пеницилини, вкл. бета-лактамазни инхибитори;
АТС код: J01CR05

Механизъм на действие

Пиперацилин е широкоспектърен полусинтетичен антибиотик, който проявява действието си посредством инхибиране на синтеза на клетъчния септум и клетъчната стена.

Тазобактам представлява бета-лактам, структурно свързан с пеницилините и е инхибитор на множество бета-лактамази, които често обуславят наличието на резистентност към пеницилин и цефалоспорини, но не инхибира AmpC ензимите или метало бета-лактамазите. Тазобактам разширява антибиотичния спектър на пиперацилин, като обхваща и голям брой бета-лактамаза продуциращи бактерии, които са придобили резистентност към пиперацилин.

Връзка фармакокинетика/фармакодинамика

Основният определящ показател на ефикасността на пиперацилин е времето над минималната инхибираща концентрация ($T > MIC$).

Механизъм на резистентност

Двата основни механизма на резистентност към пиперацилин/тазобактам са:

- Инактивиране на пиперацилиновия компонент от тези бета-лактамази, които не се инхибират от тазобактам: бета-лактамазите от молекулен клас B, C и D. В допълнение, тазобактам не осигурява защита срещу широко-спектърните бета-лактамази в ензимните групи от молекулен клас A и D.
- Изменение в пеницилин-свързващите протеини, което има като резултат намаляване на афинитета на пиперацилин към таргета.

Изменения в пермеабилитета на бактериалната мембрана или механизми на ефлукс помпата могат да причинят, или да допринесат за бактериалната резистентност към пиперацилин/тазобактам, особено при Грам-отрицателните бактерии.

Критични граници (Breakpoints)

EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) критични граници на МИК (MIC breakpoints) за пиперацилин/тазобактам (2009-12-02, v 1).
За целта на изпитванията за чувствителност, концентрацията на тазобактам е фиксирана на 4 mg/l

Патоген	Видово-зависими критични граници ($S \leq R >$)
Enterobacteriaceae	8/16
Pseudomonas	16/16
Грам-отрицателни и Грам-положителни анаероби	8/16
Не-видово свързани критични граници	4/16

Чувствителността към *streptococci* се основава на пеницилиновата чувствителност.

Чувствителността към *staphylococci* се основава на оксацилиновата чувствителност.

Чувствителност

Разпространението на резистентността може да варира географски и във времето за определени видове и е желателно да има локална информация за резистентността, особено при лечение на

тежки инфекции. При необходимост трябва да се търси съвета на експерт, когато локалното разпространение на резистентност е такова, че ползата от лекарството при поне някои видове инфекции е под въпрос.

Групиране на съответните видове спрямо чувствителността към пиперацилин/тазобактам	
ВИДОВЕ, КОИТО ОБИЧАЙНО СА ЧУВСТВИТЕЛНИ	
<u>Аеробни Грам-положителни микроорганизми</u>	
<i>Enterococcus faecalis</i>	
<i>Listeria monocytogenes</i>	
<i>Staphylococcus aureus</i> , метицилин чувствителни [£]	
<i>Staphylococcus spp.</i> , коагулазо-отрицателни, метицилин-чувствителни	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
<i>Group B streptococci</i>	
<u>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</u>	
<i>Citrobacter koseri</i>	
<i>Haemophilus influenza</i>	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	
<i>Proteus mirabilis</i>	
<u>Анаеробни Грам-положителни микроорганизми</u>	
<i>Clostridium spp.</i>	
<i>Eubacterium spp.</i>	
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	
<u>Анаеробни Грам-отрицателни микроорганизми</u>	
<i>Bacteroides fragilis</i> група	
<i>Fusobacterium spp.</i>	
<i>Porphyromonas spp.</i>	
<i>Prevotella spp.</i>	
ВИДОВЕ, ПРИ КОИТО ПРИДОБИТАТА РЕЗИСТЕНТНОСТ МОЖЕ ДА Е ПРОБЛЕМ	
<u>Аеробни Грам-положителни микроорганизми</u>	
<i>Enterococcus faecium</i> ^{£, +}	
<i>Streptococcus pneumonia</i>	
<i>Streptococcus viridans</i> група	
<u>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</u>	
<i>Acinetobacter baumannii</i> [£]	
<i>Burkholderia cepacia</i>	
<i>Citrobacter freundii</i>	
<i>Enterobacter spp.</i>	
<i>Escherichia coli</i>	
<i>Klebsiella pneumonia</i>	
<i>Morganella morganii</i>	
<i>Proteus vulgaris</i>	
<i>Providencia spp.</i>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<i>Serratia spp.</i>	
МИКРООРГАНИЗМИ С ВРОДЕНА РЕЗИСТЕНТНОСТ	
<u>Аеробни Грам-положителни микроорганизми</u>	
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	
<u>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</u>	
<i>Legionella spp.</i>	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^{+, £}	

Други микроорганизми
<i>Chlamydophilia pneumonia</i>
<i>Mycoplasma pneumonia</i>
§ Видове с естетсвена междинна чувствителност + Видове, при които по-високи нива на резистентност (повече от 50%) са наблюдавани в една или повече области/страни/региони в ЕС. £ Всички метицилин резистентни стафилококи са резистентни към пиперацилин/тазобактам.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Пиковите концентрации на пиперацилин и тазобактам след прилагане на 4 g / 0,5 g интравенозна инфузия в продължение на повече от 30 минути са съответно 298 µg/ml и 34 µg/ml.

Разпределение

Пиперацилин и тазобактам са свързани с плазмените протеини около 30%. Свързването с протеините и на пиперацилин и на тазобактам не се повлиява от взаимното им присъствие. Степента на свързване с протеините на метаболита на тазобактам е пренебрежима.

Пиперацилин/тазобактам се разпределят в значителна степен в тъканите и телесните течности, включително чревната лигавица, жлъчния мехур, белите дробове, жлъчката и костите. Средните тъканни концентрации обикновено са между 50 и 100% от плазмените. Както и при другите пеницилини, разпределението в гръбначно-мозъчната течност е ниско при пациенти с невъзпалени менинги.

Биотрансформация

Пиперацилин се метаболизира до слабо микробиологично активния дезетил метаболит. Тазобактам се метаболизира до отделен краен продукт, който е неактивен в микробиологично отношение.

Елиминиране

Пиперацилин и тазобактам се елиминират през бъбреците посредством гломерулна филтрация и тубулна секреция.

Пиперацилин се екскретира бързо в непроменен вид като в урината се откриват 68% от приложената доза. Тазобактам и неговият метаболит се елиминират главно чрез бъбречна екскреция, като 80% от дозата се отделя в непроменен вид, а останалата част - под формата на метаболит. Пиперацилин, тазобактам и дезетилпиперацилин се отделят и в жлъчката.

При здрави лица плазменият полуживот на пиперацилин/тазобактам, след приложение на еднократни или многократни дози, се движи в рамките на 0,7 – 1,2 часа. Тези стойности не се влияят от големината на дозата или продължителността на инфузията. Елиминационният полуживот на пиперацилин и тазобактам се увеличава с намаляването на бъбречния клирънс.

Няма значими промени във фармакокинетиката на пиперацилин, под влиянието на тазобактам. Пиперацилин в малка степен понижава клирънса на тазобактам.

Специални популации

Полуживотът на пиперацилин и тазобактам се повишава приблизително с 25% и съответно 18% при пациенти с чернодробна цироза в сравнение със здрави хора.

Плазменият полуживот на пиперацилин и тазобактам се удължава с понижаване на креатининовия клирънс. Удължаването е двукратно и съответно четирикратно по-високо за пиперацилин и тазобактам при креатининов клирънс под 20 ml/min в сравнение със стойностите при пациенти с нормална бъбречна функция.

Хемодиализата елиминира от 30% до 50% от пиперацилин/тазобактам и допълнително 5% дозата на тазобактам като негов метаболит. Перитонеалната диализа елиминира приблизително 6% от дозата на пиперацилин и 21% от тазобактам, респективно, като до 18% от приетата доза тазобактам се елиминира като негов метаболит.

Педиатрична популация

При популационен фармакокинетичен анализ, установеният клирънс при пациенти на възраст от 9 месеца до 12 години е сравним с този при възрастни с популационна средна стойност (SE) от 5,64 (0,34) ml/min/kg. Клирънсът на пиперацилина при педиатрични пациенти на възраст от 2 до 9 месеца е оценен на 80%. Средната стойност (SE) на обема на разпределение на пиперацилин е 0,243 (0,011) l/kg и не зависи от възрастта.

Пациенти в старческа възраст

Средният плазмен полу-живот на пиперацилин и тазобактам е 32% и съответно 55% по-дълъг при пациенти в старческа възраст в сравнение с по-млади пациенти. Тази разлика може да се дължи на възрастови промени в креатининовия клирънс.

Раса

Не е наблюдавана разлика във фармакокинетиката на пиперацилин или тазобактам при здрави доброволци от азиатски тип (n=9) и европейски тип (n=9), получавали еднократни дози от 4 g / 0,5 g.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за токсичност при многократно прилагане и генотоксичност. С пиперацилин/тазобактам не са провеждани изпитвания за карциногенен потенциал.

В резултат от проучване върху фертилитета и репродуктивните функции при плъхове, чрез интраперитонеално приложение на тазобактам или комбинацията пиперацилин/тазобактам, се съобщава за намаляване на размерите на потомството, както и повишен брой фетуси със забавена осификация и промени в ребрата едновременно с токсичност в майчиния организъм. Фертилитетът при първото поколение и ембрионалното развитие при второто поколение не са нарушени. Проучванията за тератогенност, в резултат от интравенозно приложение на тазобактам или комбинацията пиперацилин/тазобактам в дозировки, токсични за майката, при мишки и плъхове, има като резултат слабо понижаване в теглото на фетусите, без да са налице тератогенни ефекти.

Пери/постнаталното развитие е било увредено в резултат от интраперитонеално приложение на тазобактам или комбинацията пиперацилин/тазобактам при плъхове (понижено тегло на новородените, по-голям брой мъртвородени, повишена смъртност в потомството).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев едетат (ЕДТА).
Лимонена киселина, монохидрат

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не бива да се смесва с други лекарствени продукти с изключение на посочените в точка 6.6.

При едновременна употреба на Тазоцин с друг антибиотик (напр. аминогликозиди) лекарствените продукти трябва да се въвеждат по отделно. Смесването на бета-лактамни антибиотици с аминогликозиди *in vitro* може да доведе до инактивиране на аминогликозидите.

Тазоцин не бива да се смесва с други лекарствени продукти в спринцовка или банка за инфузия, тъй като липсват данни за тяхната съвместимост.

Поради химическа нестабилност Тазоцин не бива да се прилага с разтвори, съдържащи само натриев бикарбонат.

Тазоцин не трябва да се прибавя към кръвни продукти и албуминови хидролизати.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон: 3 години.

Приготвен разтвор:

Доказано е, че готовият разтвор е химически и физически стабилен до 24 часа при 25°C и до 48 часа при съхранение в хладилник (2-8°C), при приготвяне с някои от съвместимите разтворители (вж. точка 6.6)

Разреден инфузионен разтвор

Доказано е, че инфузионният разтвор е химически и физически стабилен до 24 часа при 25°C и до 48 часа при съхранение в хладилник (2-8°C), при приготвяне с някои от съвместимите разтворители (вж. точка 6.6)

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да е повече от 12 часа (при 2 - 8°C), освен ако приготвянето на разтвора и на инфузионния разтвор не е станало при спазване на контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25 °C.

За условията на съхранение на разтворения и разредения лекарствен продукт вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

30 ml Тип I стъклен флакон с бромо-бутил гумена запушалка и отчупваща се капачка.

70 ml Тип I стъклен флакон с бромо-бутил гумена запушалка и отчупваща се капачка.

Опаковки от 1, 5, 10, 12 или 25 флакона в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтварянето и разреждането трябва да бъде направено при асептични условия. Приготвеният разтвор трябва да се провери за видими частици и промяна на цвета преди прилагане. Разтворът трябва да се прилага само ако е бистър и без видими частици.

Интравенозна употреба

Разтворите съдържанието на флакона със съответното количество разтворител посочено в таблицата, като използвате един от съвместимите разтворители. Разклатете до пълно разтваряне на продукта. При постоянно разклащане, в повечето случаи разтварянето става между 5 и 10 min (за подробни указания, вижте приложената таблица).

Количество във флакона (пиперацилин/тазобактам)	Обем на разтворителя* необходим за добавяне във флакона
2 g/0,25 g (2 g пиперацилин и 0,25 g тазобактам)	10 ml
4 g/0,5 g (4 g пиперацилин и 0,5 g тазобактам)	20 ml

*Подходящи разтворители

- 0,9% (9 mg/ml) натриев хлорид разтвор за инжекции
- Стерилна вода за инжекции⁽¹⁾
- Глюкоза 5%

⁽¹⁾Максималният препоръчван обем на стерилна вода за инжекции за доза е 50 ml.

Приготвения разтвор трябва да бъде изтеглен от флакона със спринцовка. При разреждане според указанията, съдържанието на флакона, изтеглено със спринцовка съдържа обявеното количество пиперацилин и тазобактам.

Приготвеният разтвор може да се разреди допълнително до желаното количество (напр. 50 ml до 150 ml) с един от следните съвместими разтвори за разреждане:

- 0,9% (9 mg/ml) натриев хлорид за инжекции
- Глюкоза 5%
- Декстран 6% в 0,9% натриев хлорид
- Рингеров разтвор с лактоза
- Хартман
- Рингер ацетат
- Рингер ацетат/малат

Смесване с аминогликозиди

Поради *in-vitro* инактивиране на аминогликозидите от бета-лактамните антибиотици се препоръчва отделното прилагане на Тазоцин и аминогликозиди. Тазоцин и аминогликозидите трябва да се разтварят и разреждат самостоятелно, когато се налага едновременно приложение с аминогликозиди.

В случаите когато се препоръчва едновременно прилагане, Тазоцин е съвместим за едновременно приложение чрез разклонена венозна линия само със следните аминогликозиди при описаните по-долу условия:

Аминогликозид	Доза Тазоцин	ОБЕМ РАЗТВОРИТЕЛ (в ml) за Тазоцин	Концентрация на аминогликозиди Дозов интервал ⁺ (mg/ml)	Подходящи разтворители
Амикацин	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	1,75 – 7,5	0,9% натриев хлорид или 5% глюкоза
Гентамицин	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	0,7 – 3,32	0,9% натриев хлорид

*Дозировката на аминогликозидите трябва да се основава на теглото на пациента, вида на инфекцията (сериозна или живото-заstrашаваща) и бъбречната функция (креатининовия клирънс).

Съвместимостта на Тазоцин с други аминогликозиди не е установена. Само описаните в по-горната таблица концентрации и разтворители за амикацин и гентамицин, и съответните дозировки на Тазоцин, са установени като съвместими за едновременно приложение чрез разклонена венозна линия. Едновременното прилагане чрез разклонена венозна линия по начин, различен от гореописания може да доведе до инактивиране на аминогликозида от Тазоцин.

Виж точка 6.2 за несъвместимости.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес}

<{тел.:}>

<{факс.:}>

<{e-mail:}>

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ /ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на:

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КУТИЯ И ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТАЗОЦИН и свързани с него имена (вж. Приложение I) 2 g / 0,25 g прах за инфузионен разтвор

ТАЗОЦИН и свързани с него имена (вж. Приложение I) 4 g / 0,5 g прах за инфузионен разтвор

пиперацилин / тазобактам

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО /АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всеки флакон съдържа: 2 g пиперацилин (като пиперацилин натрий) и 0,25 g тазобактам (като тазобактам натрий).

Всеки флакон съдържа: 4 g пиперацилин (като пиперацилин натрий) и 0,5 g тазобактам (като тазобактам натрий).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев едетат (EDTA) и лимонена киселина монохидрат.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 флакон с прах за инфузионен разтвор.

5 x 1 флакон с прах за инфузионен разтвор.

10 x 1 флакон с прах за инфузионен разтвор.

12 x 1 флакон с прах за инфузионен разтвор.

25 x 1 флакон с прах за инфузионен разтвор.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение след разтваряне и разреждане

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес}

<{тел.:}>

<{факс.:}>

<{e-mail.:}>

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

ТАЗОЦИН 2 g/0,25 g прах за инфузионен разтвор

ТАЗОЦИН 4 g/0,5 g прах за инфузионен разтвор

Пиперацилин/Тазобактам

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора, тъй като то може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява ТАЗОЦИН и за какво се използва
2. Преди да приемете ТАЗОЦИН
3. Как да приемате ТАЗОЦИН
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ТАЗОЦИН
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА ТАЗОЦИН И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Пиперацилин принадлежи към група лекарства известни като ‘широко-спектърни антибиотици’. Той убива много видове бактерии. Тазобактам възпрепятства някои резистентни бактерии да преживеят ефектите на пиперацилин. Това означава, че когато пиперацилин и тазобактам се прилагат заедно, те убиват повече бактерии.

ТАЗОЦИН се прилага при възрастни и юноши за лечение на бактериални инфекции, като тези, които засягат долните дихателни пътища (бели дробове), пикочните пътища (бъбреци и пикочен мехур), коремната област, кожата или кръвта. ТАЗОЦИН може да се прилага за лечение на бактериални инфекции при пациенти с понижен брой бели кръвни клетки (понижена устойчивост към инфекции).

ТАЗОЦИН е показан при деца на възраст 2-12 години за лечение на инфекции в коремната област като апендицит, перитонит (инфекция на течността и обвивката на коремните органи) и инфекции на жлъчния мехур. ТАЗОЦИН може да се използва за лечение на бактериални инфекции при пациенти с понижен брой на белите кръвни клетки (понижена устойчивост към инфекции).

При някои сериозни инфекции, Вашият лекар може да Ви приложи ТАЗОЦИН в комбинация с други антибиотици.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ ТАЗОЦИН

Не приемайте ТАЗОЦИН

- Ако сте алергични (свръхчувствителни) към активните вещества или към някоя от останалите съставки на това лекарство.
- Ако сте алергични (свръхчувствителни) към антибиотици, познати като пеницилини, цефалоспоринови или други бета-лактамазни инхибитори, тъй като може да сте алергични към ТАЗОЦИН.

Обърнете специално внимание при употребата на ТАЗОЦИН

- Ако проявявате алергии, уведомете Вашия лекар или друг здравен специалист преди да започнете лечението.
- Ако сте страдали от диария преди, или развиете диария по време на лечението, е необходимо незабавно да информирате Вашият лекар или друг здравен специалист. Не приемайте никакви лекарства за лечение на диария, преди първо да се консултирате с Вашия лекар.
- Ако имате понижени нива на калий в кръвта, Вашият лекар може да провери функцията на бъбреците Ви, преди да започнете лечението и може да Ви провежда регулярни изследвания на кръвта по време на лечението.
- Ако имате бъбречни или чернодробни проблеми, или сте подложени на хемодиализа, Вашият лекар може да провери функцията на бъбреците Ви, преди да започнете лечението и може да Ви провежда регулярни изследвания на кръвта по време на лечението.
- Ако приемате някои лекарства (наречени антикоагуланти), за да избегнете прекомерното кръвосъсирване (вижте раздел **Прием на други лекарства**), или по време на лечението се появи неочаквано кървене. В този случай е необходимо незабавно да информирате Вашият лекар или друг здравен специалист.
- Ако имате гърчове по време на лечението, е необходимо да информирате Вашият лекар или друг здравен специалист.
- Ако мислите, че сте развили нова инфекция или настоящата Ви инфекция се е влошила, е необходимо да информирате Вашият лекар или друг здравен специалист.

Деца на възраст под 2 години

Пиперацилин/тазобактам не се препоръчва при деца под 2 години, поради липса на достатъчно данни за безопасност и ефективност.

Употреба на други лекарства

Винаги информирайте Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта. Някои лекарства могат да взаимодействат с пиперацилин и тазобактам, а по-специално:

- Лекарство за подагра (пробенацид). То може да увеличи времето, необходимо на пиперацилин и тазобактам да напуснат тялото Ви. екарства, за разреждане на кръвта или за лечение на съсиреци (напр. хепарин, варфарин или аспирин).
- Лекарства за отпускане на мускулатурата Ви по време на хирургични операции. Кажете на Вашия лекар, ако Ви предстои поставяне на обща упойка.
- Метотрексат (лекарство, използвано за лечение на рак, артрити или псориазис). Пиперацилин и тазобактам могат да повишат времето, необходимо на метотрексат да напусне тялото Ви.
- Лекарства, понижаващи нивото на калий в кръвта Ви (например таблетки, засилващи отделянето на урина или някои лекарства за лечение на рак).
- Лекарства, съдържащи антибиотиците тобрамицин или гентамицин. Кажете на Вашия лекар ако имате бъбречни проблеми.

Ефект върху лабораторните показатели

Кажете на Вашия лекар или на лабораторния персонал ако приемате ТАЗОЦИН и Ви предстои изследване на кръв или урина.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна, мислите, че може би сте бременна, или планирате да забременеете, кажете на Вашия лекар или друг здравен специалист преди да приемете това лекарство. Вашият лекар ще реши дали ТАЗОЦИН е подходящ за Вас.

Пиперацилин и тазобактам могат да достигнат до плода през плацентата или до бебето чрез кърмата. Ако кърмите, Вашият лекар ще прецени дали ТАЗОЦИН е подходящ за Вас.

Шофиране и работа с машини

Употребата на ТАЗОЦИН не повлиява способността за шофиране или работа с машини.

*Важна информация относно някои от съставките на **ТАЗОЦИН***

ТАЗОЦИН 2 g/0,25 g съдържа 5,58 mmol (128 mg)натрий.

ТАЗОЦИН 4 g/0,5 g съдържа 11,16 mmol (256 mg)натрий.

Това трябва да се има в предвид в случаи на диета, с ниско съдържание на натрий.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ ТАЗОЦИН

Вашият лекар или друг здравен специалист ще Ви приложи това лекарство интравенозно чрез инфузия (капково в рамките на 30 минути). Дозировката зависи от заболяването, от което се лекувате, възрастта Ви и дали имате проблеми с бъбреците.

Деца и юноши на възраст над 12 години

Обичайната доза 4,0 g/ 0,5 g пиперацилин/ тазобактам на всеки 6-8 часа, приложен интравенозно (директно във Вашето кръвообращение).

Деца на възраст от 2 до 12 години

Обичайната доза при деца с коремни инфекции е 100 mg / 12,5 mg на kg телесно тегло пиперацилин/ тазобактам, прилаган на всеки 8 часа интравенозно (директно във Вашето кръвообращение).

Обичайната доза при деца с понижен брой на белите кръвни клетки е 80 mg / 10 mg на kg телесно тегло пиперацилин/ тазобактам, прилаган на всеки 6 часа интравенозно (директно във Вашето кръвообращение).

Вашият лекар ще изчисли дозата в зависимост от теглото на Вашето дете, но дневната доза няма да надвишава 4 g / 0,5 g ТАЗОЦИН

ТАЗОЦИН ще Ви бъде прилаган до пълното изчезване на симптомите Ви (5 до 14 дни).

Пациенти с бъбречни нарушения

Вашият лекар може да прецени да понижи дозата на ТАЗОЦИН или честотата на приема. Вашият лекар може да изследва кръвта Ви, за да се увери, че дозировката е подходяща за Вас, особено ако приемате това лекарство от дълго време.

Ако сте приели повече от необходимата доза **ТАЗОЦИН**

Тъй като ТАЗОЦИН Ви се прилага от лекар или друг здравен специалист е малко вероятно дозата Ви да бъде сгрешена. Въпреки това, ако проявите нежелани ефекти, като например гърчове или мислите, че приемате твърде висока доза, незабавно уведомете Вашия лекар.

*Ако сте пропуснали да приемете **ТАЗОЦИН***

Ако мислите, че сте пропуснали дозата ТАЗОЦИН, незабавно информирайте Вашия лекар или друг здравен специалист.

Ако имате допълнителни въпроси за прилагането на това лекарство, попитайте Вашият лекар или друг здравен специалист.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, ТАЗОЦИН може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или друг здравен специалист.

Сериозните нежелани лекарствени реакции на TAZOCIN са:

- подуване на лицето, устните, езика и други части на тялото
- задух, хриптене или затруднено дишане
- тежък обрив, сърбеж или уртикария по кожата
- пожълтяване на очите или кожата
- увреждане на кръвните клетки (това включва безпричинен задух, червена или кафява на цвят урина, кръвотечения от носа и поява на синини)

Ако имате някои от гореописаните симптоми, незабавно потърсете лекарска помощ. За честотата на тези реакции вижте информацията по-долу.

Възможни нежелани реакции, описани съгласно следните категории:

- Чести: засягат 1 до 10 души на всеки 100
- Нечести: засягат 1 до 10 души на всеки 1 000
- Редки: засягат 1 до 10 души на всеки 10 000
- Много редки: засягат по-малко от 1 човек на всеки 10 000

Чести нежелани реакции:

- диария, повръщане, гадене.
- обрив

Не-чести нежелани реакции:

- гъбична инфекция (кандида)
- намален (извън нормата) брой на белите кръвни клетки (левкопения, неутропения) и тромбоцитите (тромбоцитопения)
- алергични реакции
- главоболие, безсъние
- ниско кръвно налягане, възпаление на вените (проявяващо се като чувствителност или зачервяване в засегнатата област)
- жълтеница (пожълтяване на кожата или бялото на очите), възпаление на лигавицата на устата, запек, лошо храносмилане, стомашно неразположение
- повишено ниво на чернодробните ензими (аланин аминотрансфераза, аспартат аминотрансфераза).
- сърбеж, копривна треска
- Повишено съдържание на продукти от мускулния метаболизъм в кръвта (повишено съдържание на креатинин)
- треска, реакция на мястото на инжектиране

- кандидозна суперинфекция

Редки нежелани реакции:

- намаляване (извън нормата) на броя на червените кръвни клетки или кръвния пигмент (хемоглобин), намаляване (извън нормата) на броя на червените кръвни клетки, в резултат от преждевременно разпадане (хемолитична анемия), точковидни кръвоизливи (пурпура), кръвотечение от носа (епистаксис) и увеличено време за кръвене, повишаване (извън нормата) на специфичен вид бели кръвни клетки (еозинофилия) тежка алергична реакция (анафилактична/ анафилактоидна реакция включително шок)
- зачервяване
- Възпаление на червата, наречено псевдомембранозен колит, коремна болка
- Чернодробно възпаление (хепатит), повишени нива на разпадния продукт на кръвния пигмент (билирубин), повишени нива на някои ензими в кръвта (повишена алкална фосфатаза, повишена гама-глутамилтрансфераза)
- Кожни реакции със зачервяване и образуване на кожни лезии (екзантема, мултиформен еритем), кожни реакции свързани с лющене (булозен дерматит)
- Ставна и мускулна болка
- Нарушена бъбречна функция и бъбречни проблеми
- Ригидност

Много редки нежелани реакции:

- Тежко понижаване на гранулоцитните бели кръвни клетки (агранулоцитоза), тежко понижаване на червените кръвни клетки и тромбоцитите (панцитопения) Удължено време за кръвосъсирване (удължено парциално тромбoplastиново време, удължено протромбиново време), лабораторни показатели извън нормата (положителен директен тест на Coombs), повишен брой тромбоцити (тромбоцитемия)
- Понижено ниво на калий в кръвта (хипокалемия), понижено ниво на кръвната захар (глюкоза), понижаване на кръвния протеин албумин, понижени нива на общия белтък
- Отделяне на повърхностния слой на кожата по цялото тяло (токсична епидермална некролиза), сериозна алергична реакция, засягаща цялото тяло, проявяваща се в обриви по кожата и лигавиците и мехури по кожата (синдром на Стивънс-Джонсън)
- Повишено ниво на уреа

Лечението с пиперацилин се свързва с повишена честота на треска при пациенти с кистична фиброза.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ ТАЗОЦИН

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте ТАЗОЦИН след срока на годност, отбелязан на флакона. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Неотворени флакони: да се съхраняват под 25°C.

За еднократна употреба. Изхвърлете неизползваните количества.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа ТАЗОЦИН

- Активните вещества са пиперацилин и тазобактам.
Всеки флакон съдържа 2 g пиперацилин (като натриева сол) и 0,25 g тазобактам (като натриева сол).
- Всеки флакон съдържа 4 g пиперацилин (като натриева сол) и 0,5 g тазобактам (като натриева сол).
- Другите съставки са: лимонена киселина и динатриев едетат (EDTA).

Как изглежда ТАЗОЦИН и какво съдържа опаковката

ТАЗОЦИН 2 g/0,25 g е бял до почти бял прах във флакон.
Опаковките съдържат 1, 5, 10, 12 или 25 флакона

ТАЗОЦИН 4 g/0,5 g е бял до почти бял прах във флакон.
Опаковките съдържат 1, 5, 10, 12 или 25 флакона

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес}

<{тел.:}>

<{факс.:}>

<{e-mail.:}>

Производител

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес}

<{тел.:}>

<{факс.:}>

<{e-mail.:}>

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба в държавите-членки на ЕИП под следните имена

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

Дата на последно одобрение на листовката: {мм/гггг}.

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на:

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Инструкции за приготвяне и разреждане

ТАЗОЦИН се прилага като интравенозна инфузия (капково за 30 минути)

Интравенозна употреба

Разтворете съдържанието на флакона със съответното количество разтворител посочено в таблицата, като използвате един от съвместимите разтворители. Разклатете до пълно разтваряне на продукта. При постоянно разклащане, в повечето случаи разтварянето става между 5 и 10 min (за подробни указания, вижте приложената таблица).

Количество във флакона (пиперацилин/тазобактам)	Обем на разтворителя* необходим за добавяне във флакона
2 g / 0,25 g (2 g пиперацилин и 0,25 g тазобактам)	10 ml
4 g / 0,5 g (4 g пиперацилин и 0,5 g тазобактам)	20 ml

*Подходящи разтворители

- 0,9% (9 mg/ml) натриев хлорид разтвор за инжекции
- Стерилна вода за инжекции ⁽¹⁾
- Глюкоза 5% ⁽¹⁾

⁽¹⁾Максималният препоръчван обем на стерилна вода за инжекции за доза е 50 ml.

Приготвения разтвор трябва да бъде изтеглен от флакона със спринцовка. При разреждане според указанията, съдържанието на флакона, изтеглено със спринцовка съдържа обявеното количество пиперацилин и тазобактам.

Приготвеният разтвор може да се разреди допълнително до желаното количество (напр. 50 ml до 150 ml) с един от следните съвместими разтвори за разреждане:

- 0,9% (9 mg/ml) натриев хлорид за инжекции
- Глюкоза 5%
- Декстран 6% в 0,9% натриев хлорид
- Рингеров разтвор с лактоза
- Хартман
- Рингер ацетат
- Рингер ацетат/малат

Несъвместимости

Когато ТАЗОЦИН се прилага съвместно с други антибиотици (напр. аминогликозиди), те трябва да се прилагат по отделно. Смесването на бета-лактамни антибиотици и аминогликозиди *in vitro* може да доведе до инактивиране на аминогликозидите. Установено е, че амикацин и гентамицин са съвместими с ТАЗОЦИН *in vitro* при определени разтворители и в определени концентрации (вж. Едновременно прилагане на ТАЗОЦИН с аминогликозиди по-долу).

ТАЗОЦИН не бива да се смесва с други лекарствени продукти в спринцовка или банка за инфузия, тъй като липсват данни за тяхната съвместимост.

Поради химическа нестабилност ТАЗОЦИН не бива да се прилага с разтвори, съдържащи само натриев бикарбонат.

ТАЗОЦИН е съвместим с разтвор на Рингер лактат и може да се прилага едновременно посредством разклонена венозна линия.

ТАЗОЦИН не трябва да се прибавя към кръвни продукти и албуминови хидролизати.

Смесване с аминогликозиди

Поради *in-vitro* инактивиране на аминогликозидите от бета-лактамните антибиотици се препоръчва отделното прилагане на ТАЗОЦИН и аминогликозиди. ТАЗОЦИН и аминогликозидите трябва да се разтварят и разреждат самостоятелно, когато се налага едновременно приложение с аминогликозиди.

В случаите когато се препоръчва едновременно прилагане, ТАЗОЦИН е съвместим за едновременно приложение чрез разклонена венозна линия само със следните аминогликозиди при описаните по-долу условия:

Аминогликозид	Доза ТАЗОЦИН	Обем разтворител (в ml) за ТАЗОЦИН	Концентрация на аминогликозиди Дозов интервал ⁺ (mg/ml)	Подходящи разтворители
Амикацин	2 g / 0,25 g 4 g / 0.5 g	50, 100, 150	1,75 – 7,5	0,9% натриев хлорид или 5% глюкоза
Гентамицин	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	0,7 – 3,32	0,9% натриев хлорид

*Дозировката на аминогликозидите трябва да се основава на теглото на пациента, вида на инфекцията (сериозна или живото-застрашаваща) и бъбречната функция (креатининовия клирънс).

Съвместимостта на ТАЗОЦИН с други аминогликозиди не е установена. Само описаните в по-горната таблица концентрации и разтворители за амикацин и гентамицин, и съответните дозировки на ТАЗОЦИН, са установени като съвместими за едновременно приложение чрез разклонена венозна линия (абокат). Едновременното прилагане чрез разклонена венозна линия по начин, различен от гореописания може да доведе до инактивиране на аминогликозида от ТАЗОЦИН.