

ANEKS III

Charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań oraz ulotka dla pacjenta

Uwaga: Załączona wersja ChPL, oznakowania opakowań oraz ulotki dla pacjenta ważna jest w momencie zatwierdzenia Decyzji Komisji.

Po zatwierdzeniu Decyzji Komisji poszczególne Władze Krajów Członkowskich w porozumieniu z Krajami Członkowskimi odpowiednio zaktualizują druki informacyjne. Dlatego też, załączona wersja ChPL, oznakowania opakowań oraz ulotki dla pacjenta mogą nie odzwierciedlać ostatecznie zatwierdzonego tekstu.

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tazocin i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 2 g + 0,25 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Tazocin i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 4 g + 0,5 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 2 g piperacyliny (w postaci soli sodowej) oraz 0,25 g tazobaktamu (w postaci soli sodowej).

Każda fiolka Tazocin, 2 g + 0,25 g, zawiera 5,58 mmol (128 mg) sodu.

Każda fiolka zawiera 4 g piperacyliny (w postaci soli sodowej) oraz 0,5 g tazobaktamu (w postaci soli sodowej).

Każda fiolka Tazocin, 4 g + 0,5 g, zawiera 11,16 mmol (256 mg) sodu.

Substancje pomocnicze

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Biały lub prawie biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Tazocin jest wskazany w leczeniu wymienionych niżej zakażeń u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Dorośli i młodzież

- Ciężkie zapalenie płuc, w tym szpitalne zapalenie płuc oraz zapalenie płuc związane ze stosowaniem respiratora.
- Powikłane zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek).
- Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej.
- Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zakażenia stopy cukrzycowej).

Leczenie pacjentów z bakteriami, która przebiega w powiązaniu z zakażeniami wymienionymi powyżej lub podejrzewa się, że przebiega w powiązaniu z tymi zakażeniami.

Tazocin można stosować w leczeniu pacjentów z neutropenią, u których wystąpiła gorączka, prawdopodobnie spowodowana zakażeniem bakteryjnym.

Dzieci w wieku od 2 do 12 lat

- Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej.

Tazocin można stosować w leczeniu dzieci z neutropenią, u których wystąpiła gorączka, prawdopodobnie spowodowana zakażeniem bakteryjnym.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka i częstość podawania produktu Tazocin zależy od ciężkości i lokalizacji zakażenia oraz od przewidywanych patogenów.

Dorośli i młodzież

Zakażenia

Zwykle stosowana dawka to 4 g piperacyliny i 0,5 g tazobaktamu, podawane co 8 godzin.

W leczeniu szpitalnego zapalenia płuc oraz zakażeń bakteryjnych u pacjentów z neutropenią zalecana dawka wynosi 4 g piperacyliny i 0,5 g tazobaktamu, podawane co 6 godzin. Ten sposób dawkowania można również zastosować u pacjentów z innymi szczególnie ciężkimi wskazaniami.

Poniższa tabela przedstawia częstotliwość podawania i dawki zalecane u dorosłych i młodzieży, w zależności od wskazania lub stanu pacjenta.

Częstotliwość podawania leku	Tazocin 4 g + 0,5 g
Co 6 godzin	Ciężkie zapalenie płuc
	Pacjenci z neutropenią, u których wystąpiła gorączka, prawdopodobnie spowodowana zakażeniem bakteryjnym
Co 8 godzin	Powikłane zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek)
	Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej
	Zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zakażenia stopy cukrzycowej)

Zaburzenia czynności nerek

Dawkę dożylną należy dobrać odpowiednio do stopnia aktualnego zaburzenia czynności nerek (każdego pacjenta należy ściśle obserwować w kierunku wystąpienia objawów toksyczności leku; wielkość dawek i przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami należy dostosowywać indywidualnie):

Klirens kreatyniny (ml/min)	Tazocin (zalecana dawka)
>40	Nie ma konieczności modyfikacji dawki
20-40	Maksymalna zalecana dawka: 4 g + 0,5 g co 8 godzin
<20	Maksymalna zalecana dawka: 4 g + 0,5 g co 12 godzin

U pacjentów leczonych hemodializami należy podać jedną dodatkową dawkę piperacyliny / tazobaktamu 2 g + 0,25 g po każdej dializie, ponieważ w wyniku hemodializy 30%-50% dawki piperacyliny zostaje usunięte z organizmu w ciągu 4 godzin.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 5.2).

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w podeszłym wieku, u których czynność nerek jest prawidłowa lub u których klirens kreatyniny wynosi ponad 40 ml/min.

Dzieci (w wieku od 2 do 12 lat)

Zakażenia

Poniższa tabela przedstawia częstotliwość podawania i dawki wg masy ciała u dzieci w wieku 2-12 lat w zależności od wskazania lub stanu pacjenta.

Dawka wg masy ciała oraz częstotliwość podawania leku	Wskazanie lub stan pacjenta
80 mg piperacyliny i 10 mg tazobaktamu na kg masy ciała, co 6 godzin	Dzieci z neutropenią, u których wystąpiła gorączka, prawdopodobnie spowodowana zakażeniem bakteryjnym*
100 mg piperacyliny i 12,5 mg tazobaktamu na kg masy ciała, co 8 godzin	Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej*

* Nie należy przekroczyć maksymalnej dawki 4 g + 0,5 g w ciągu 30 minut.

Zaburzenia czynności nerek

Dawkę dożylną należy dobrać odpowiednio do stopnia aktualnego zaburzenia czynności nerek (każdego pacjenta należy ściśle obserwować, czy nie występują objawy toksyczności leku; należy odpowiednio dostosować dawkę leku i przerwy pomiędzy dawkami).

Klirens kreatyniny (ml/min)	Tazocin (zalecana dawka)
>50	Nie ma konieczności modyfikacji dawki
≤50	70 mg piperacyliny i 8,75 mg tazobaktamu na kg masy ciała co 8 godzin

Dzieciom leczonym hemodializami należy podawać jedną dodatkową dawkę 40 mg piperacyliny i 5 mg tazobaktamu na kg masy ciała po każdej dializie.

Stosowanie u dzieci w wieku poniżej 2 lat

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Tazocin u dzieci w wieku 0-2 lat.

Brak danych z kontrolowanych badań klinicznych.

Długość Leczenia

W większości wskazań długość leczenia wynosi zwykle 5 do 14 dni. Jednakże długość leczenia należy określać w zależności od ciężkości zakażenia, patogenu(ów) oraz stanu klinicznego pacjenta i postępu bakteriologicznego choroby.

Sposób podawania

Tazocin, 2 g + 0,25 g, podaje się w infuzji dożylniej (trwającej 30 minut).

Tazocin, 4 g + 0,5 g, podaje się w infuzji dożylniej (trwającej 30 minut).

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do podania, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne, inne penicyliny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu.

Stwierdzona w wywiadzie ostra, ciężka reakcja nadwrażliwości na jakikolwiek antybiotyk beta-laktamowy (np. cefalosporyna, monobaktam, karbapenem).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wybierając piperacylinę z tazobaktamem do leczenia danego pacjenta należy wziąć pod uwagę zasadność zastosowania półsyntetycznej penicyliny o szerokim spektrum działania, w oparciu o takie czynniki jak, ciężkość zakażenia oraz rozpowszechnienie oporności na inne odpowiednie leki przeciwbakteryjne.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Tazocin należy zebrać dokładny wywiad, dotyczący występowania u pacjenta w przeszłości reakcji nadwrażliwości na penicyliny, inne antybiotyki beta-laktamowe (np. cefalosporyny, monobaktamy, karbapenemy) i inne alergenów. U pacjentów leczonych penicylinami, w tym piperacyliną z tazobaktamem, opisywano ciężkie reakcje nadwrażliwości (anafilaktyczne lub rzekomooanafilaktyczne, w tym wstrząs), niekiedy powodujące zgon. Reakcje te występują częściej u osób ze stwierdzoną w wywiadzie nadwrażliwością na wiele alergenów. W razie wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy odstawić antybiotyk, może być konieczne podanie adrenaliny lub podjęcie innego postępowania ratunkowego.

Jeśli u pacjenta występuje ciężka, długo utrzymująca się biegunka, należy wziąć pod uwagę wystąpienie wywołanego przez antybiotyk i zagrażającego życiu rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy. Objawy rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy mogą wystąpić podczas lub po zakończeniu leczenia antybiotykiem. Należy wówczas natychmiast przerwać stosowanie produktu Tazocin.

Leczenie produktem Tazocin może powodować pojawienie się szczepów opornych, mogących wywoływać nadkażenia.

U niektórych pacjentów otrzymujących antybiotyki beta-laktamowe występowały krwawienia. Niekiedy występowały jednocześnie zmiany wyników testów krzepliwości (czas krzepnięcia, agregacja płytek, czas protrombinowy). Częściej obserwowano to u pacjentów z niewydolnością nerek. W razie wystąpienia krwawienia należy odstawić antybiotyk i rozpocząć odpowiednie postępowanie.

Podczas leczenia, zwłaszcza długotrwałego, może wystąpić leukopenia i neutropenia. Z tego względu należy okresowo kontrolować czynność krwiotwórczą.

Podobnie jak podczas stosowania innych penicylin, podczas podawania dużych dawek produktu mogą wystąpić powikłania neurologiczne w postaci drgawek, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek.

Każda fiolka produktu Tazocin, 2 g + 0,25 g, zawiera 5,58 mmol (128 mg) sodu, a Tazocin, 4 g + 0,5 g, zawiera 11,16 mmol (256 mg) sodu. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

U pacjentów ze zmniejszoną rezerwą potasu w organizmie oraz u chorych leczonych równocześnie innymi produktami zmniejszającymi stężenie potasu może wystąpić hipokaliemia; u tych pacjentów wskazane jest okresowe oznaczanie elektrolitów.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie

Piperacylina podana jednocześnie z wekuronium przedłuża czas trwania blokady nerwowo-mięśniowej, wywołanej przez wekuronium. Można oczekiwać, że wskutek podobnego mechanizmu działania, blokada nerwowo-mięśniowa powodowana przez jakikolwiek niedepolaryzujący lek zwiotczający mięśnie, może być przedłużona w obecności piperacyliny.

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Podczas równoczesnego podawania heparyny, doustnych leków przeciwzakrzepowych i innych substancji mogących wpływać na proces krzepnięcia krwi, w tym na czynność płytek, należy częściej niż zazwyczaj określać parametry krzepliwości i regularnie je monitorować.

Metotreksat

Piperacylina może zmniejszać wydalanie metotreksatu. Z tego względu należy monitorować stężenie metotreksatu w surowicy krwi w celu uniknięcia wystąpienia jego toksyczności.

Probenecyd

Podobnie jak w przypadku innych penicylin, równoczesne podawanie probenecydu i piperacyliny z tazobaktamem przedłuża okres półtrwania i zmniejsza klirens nerkowy zarówno piperacyliny, jak i tazobaktamu; jednakże maksymalne stężenia obu substancji w osoczu nie ulegają zmianie.

Aminoglikozydy

Piperacylina, podawana w monoterapii lub w skojarzeniu z tazobaktamem, nie spowodowała znaczącej zmiany farmakokinetyki tobramycyny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek ani u pacjentów z lekkim lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Podawanie tobramycyny nie spowodowało znaczącej zmiany farmakokinetyki piperacyliny, tazobaktamu ani metabolitu M1.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wykazano obserwowano unieczynnianie tobramycyny i gentamycyny przez piperacylinę.

Informacje dotyczące podawania piperacyliny i tazobaktamu z aminoglikozydami, patrz punkty 6.2 i 6.6.

Wankomycyna

Nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznych między piperacyliną z tazobaktamem a wankomycyną.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Podobnie jak w przypadku innych penicylin, stosowanie nieenzymatycznych metod oznaczenia glukozy w moczu może powodować fałszywie dodatnie wyniki, dlatego podczas stosowania produktu Tazocin zaleca się oznaczanie glukozy w moczu metodami enzymatycznymi.

Wyniki wielu chemicznych metod oznaczania białka w moczu mogą być fałszywie dodatnie. Oznaczanie białka w moczu za pomocą pasków nie jest zaburzane.

Bezpośredni test Coombsa może być dodatni.

Wyniki testów Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA mogą być fałszywie dodatnie u pacjentów otrzymujących Tazocin. Odnotowano reakcje krzyżowe polisacharydów i polifuranów nie pochodzących z grzybów *Aspergillus*, z testem Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA.

Z tego względu dodatnie wyniki powyższych testów u pacjentów przyjmujących Tazocin należy potwierdzać innymi metodami diagnostycznymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania Tazocin u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, ale nie wykazały działania teratogennego przy zastosowaniu toksycznych dawek dla matki (patrz punkt 5.3).

Piperacylina i tazobaktam przenikają przez łożysko. Piperacylinę z tazobaktamem można stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy jest to jednoznacznie wskazane, tj. jeśli spodziewana korzyść przeważa ryzyko dla kobiety ciężarnej i dla płodu.

Karmienie piersią

Piperacylina przenika w małych ilościach do mleka ludzkiego; stężenie tazobaktamu w mleku ludzkim nie było badane. U kobiet karmiących piersią produkt można stosować tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają ryzyko dla kobiety i dziecka.

Płodność

Badanie płodności u szczurów nie wykazały wpływu na płodność ani na kojarzenie się w pary po podaniu dootrzewnowym tazobaktamu lub skojarzenia piperacyliny z tazobaktamem (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane (występujące u 1 do 10 pacjentów na 100) to biegunka, wymioty, nudności i wysypka.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane uporządkowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbyt często ≥1/1 000 do <1/100	Rzadko ≥1/10 000 do <1/1 000	Bardzo rzadko <1/10 000
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		nadkażenie drożdżakami		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		leukopenia, neutropenia, małopłytkowość	niedokrwistość, niedokrwistość hemolityczna, plamica, krwawienie z nosa, przedłużony czas krwawienia, eozynofilia	agranulocytoza, pancytopenia, przedłużony czas częściowej tromboplastyny, przedłużony czas protrombinowy, dodatni odczyn bezpośredni Coombsa, trombocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcje nadwrażliwości	reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne (w tym wstrząs)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				hipokaliemia, zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, zmniejszenie stężenia albumin we krwi, zmniejszenie stężenia białka całkowitego we krwi
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy, bezsenność		
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie, zakrzepowe zapalenie żył, zapalenie żył	uderzenia gorąca	
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, wymioty, nudności	żółtaczką, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaparcie, niestrawność	rzekomobłoniaste zapalenie jelit, ból brzucha	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	zapalenie wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia gamma-glutamylotransferazy	

Klasyfikacja układów i narządów	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbyst często ≥1/1 000 do <1/100	Rzadko ≥1/10 000 do <1/1 000	Bardzo rzadko <1/10 000
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka, w tym wysypka grudkowo-plamkowa	pokrzywka, świąd	rumień wielopostaciowy, pęcherzowe zapalenie skóry, osutka	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			ból stawów, ból mięśni	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	niewydolność nerek, kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek	zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		gorączka, reakcje w miejscu wstrzyknięcia	dreszcze	

Podawanie piperacyliny związane jest ze zwiększoną częstotliwością występowania gorączki i wysypki u pacjentów z mukowiscydozą.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki przedawkowania piperacyliny z tazobaktamem. Najczęściej obserwowano nudności, wymioty i biegunkę, występujące również podczas stosowania zalecanych dawek. Po podaniu dożylnym dawek większych niż zalecane (zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek), może wystąpić zwiększona pobudliwość nerwowo-mięśniowa lub drgawki.

Leczenie

W przypadku przedawkowania należy przerwać podawanie piperacyliny z tazobaktamem. Nie jest znane specyficzne antidotum.

Należy zastosować leczenie podtrzymujące czynności życiowe i leczenie objawowe odpowiednie do stanu pacjenta.

Nadmierne stężenie piperacyliny lub tazobaktamu w osoczu można zmniejszyć stosując hemodializę (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, połączenia penicylin z inhibitorami beta-laktamazy, kod ATC: J01C R05.

Mechanizm działania

Piperacylina, półsyntetyczna penicylina o szerokim spektrum działania, działa bakteriobójczo przez hamowanie syntezy ściany komórkowej.

Tazobaktam, beta-laktam strukturalnie powiązany z penicylinami, jest inhibitorem wielu beta-laktamaz, które zwykle powodują oporność drobnoustrojów na penicyliny i cefalosporyny, ale nie hamuje enzymów AmpC ani metalo-beta-laktamaz. Tazobaktam rozszerza spektrum działania piperacyliny o wiele bakterii wytwarzających beta-laktamazy, które nabyły oporność na samą piperacylinę.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Czas, w którym stężenie w osoczu przekracza minimalne stężenie hamujące ($T > MIC$), jest głównym farmakodynamicznym wyznacznikiem skuteczności piperacyliny.

Mechanizm oporności

Dwa główne mechanizmy powstawania oporności na piperacylinę z tazobaktamem to:

- unieczynnienie piperacyliny przez te beta-laktamazy, które nie ulegają zahamowaniu przez tazobaktam: beta-laktamazy z klasy molekularnej B, C i D; ponadto tazobaktam nie zapewnia ochrony przed beta-laktamazami o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL) w grupie enzymów z klasy molekularnej A i D;
- modyfikacja białek wiążących penicylinę (PBP), co powoduje zmniejszenie powinowactwa piperacyliny do docelowych elementów cząsteczkowych bakterii.

Do powstawania oporności na piperacylinę z tazobaktamem mogą przyczynić się również zmiany przepuszczalności błony komórkowej bakterii oraz zwiększenie ekspresji wielolekowej pompy usuwającej lek z komórki, zwłaszcza w bakteriach Gram-ujemnych.

Wartości graniczne

Wartości graniczne minimalnego stężenia hamującego wg EUCAST piperacyliny z tazobaktamem (2009-12-02, v 1). Dla potrzeb badania wrażliwości stężenie tazobaktamu jest stałe i wynosi 4 mg/l.

Patogen	Wartości graniczne zależne od gatunku bakterii ($S \leq R >$)
Enterobacteriaceae	8/16
Pseudomonas	16/16
Bakterie beztlenowe Gram-ujemne i Gram-dodatnie	8/16
Wartości graniczne niezależne od gatunku bakterii	4/16

Wrażliwość bakterii z rodzaju *Streptococcus* jest określana na podstawie wrażliwości na penicylinę. Wrażliwość bakterii z rodzaju *Staphylococcus* jest określana na podstawie wrażliwości na oksacylinę.

Wrażliwość

Występowanie nabytej oporności poszczególnych gatunków może różnić się pod względem rozkładu geograficznego oraz zmieniać się w czasie. Szczególnie w leczeniu ciężkich zakażeń należy korzystać z

. Należy zasięgnąć porady specjalisty w sytuacji, gdy lokalna oporność powoduje, że zasadność użycia danego środka w przynajmniej niektórych rodzajach zakażeń jest wątpliwa.

Pogrupowanie gatunków bakterii wg wrażliwości na piperacylinę z tazobaktamem	
GATUNKI ZWYKLE WRAŻLIWE	
<u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u>	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , wrażliwy na metycylinę [‡] Rodzaj <i>Staphylococcus</i> , koagulazo-ujemny, wrażliwy na metycylinę <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus</i> z grupy B
<u>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</u>	<i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie</u>	Rodzaj <i>Clostridium</i> Rodzaj <i>Eubacterium</i> Rodzaj <i>Peptostreptococcus</i>
<u>Bakterie beztlenowe Gram-ujemne</u>	Grupa <i>Bacteroides fragilis</i> Rodzaj <i>Fusobacterium</i> Rodzaj <i>Porphyromonas</i> Rodzaj <i>Prevotella</i>
GATUNKI, WŚRÓD KTÓRYCH MOŻE WYSTĄPIĆ PROBLRM OPORNOŚCI NABYTEJ	
<u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u>	<i>Enterococcus faecium</i> ^{§,†} <i>Streptococcus pneumoniae</i> Grupa <i>Streptococcus viridans</i>
<u>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</u>	<i>Acinetobacter baumannii</i> [§] Burkholderia cepacia <i>Citrobacter freundii</i> Rodzaj <i>Enterobacter</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia ssp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Rodzaj <i>Serratia</i>
GATUNKI O OPORNOŚCI WRODZONEJ	
<u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u>	<i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</u>	Rodzaj <i>Legionella</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^{+,§}
Inne bakterie	<i>Chlamydophila pneumoniae</i>

Pogrupowanie gatunków bakterii wg wrażliwości na piperacylinę z tazobaktamem
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
§ Gatunki wykazujące wrodzoną umiarkowaną wrażliwość.
+ Gatunki, wśród których w jednym lub większej liczbie obszarów (krajów, regionów) UE obserwowano wysoki wskaźnik oporności (ponad 50%).
£ Wszystkie gronkowce oporne na metycylinę są oporne na piperacylinę z tazobaktamem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenia piperacyliny i tazobaktamu po podaniu dawki 4 g + 0,5 g w infuzji dożylniej trwającej 30 minut wynoszą odpowiednio 298 µg/ml i 34 µg/ml.

Dystrybucja

Piperacylina i tazobaktam wiążą się z białkami osocza w około 30%. Obecność innych związków nie wpływa na stopień wiązania. Stopień wiązania metabolitu tazobaktamu z białkami osocza jest bardzo mały.

Piperacylina z tazobaktamem dobrze przenika do tkanek i płynów ustrojowych, w tym do błony śluzowej jelit, pęcherzyka żółciowego, płuc, żółci i kości. Średnie stężenie w tkankach wynosi od 50 do 100% stężenia w osoczu. U pacjentów, u których nie ma stanu zapalnego opon mózgowych, dystrybucja do płynu mózgowo-rdzeniowego jest mała, podobnie jak w przypadku innych penicylin.

Metabolizm

Piperacylina jest metabolizowana do mniej czynnego mikrobiologicznie metabolitu deetylowego. Tazobaktam jest przekształcany do pojedynczego metabolitu, który nie działa na drobnoustroje.

Wydalenie

Piperacylina i tazobaktam są wydalone przez nerki w wyniku przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego.

Piperacylina jest wydalana szybko w postaci niezmienionej, 68% dawki pojawia się w moczu. Tazobaktam i jego metabolit są wydalone głównie przez nerki, przy czym 80% dawki wydala się w postaci niezmienionej, a reszta jako metabolit. Piperacylina, tazobaktam i piperacylina deetylowa są również wydzielane do żółci.

U zdrowych osób okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza piperacyliny z tazobaktamem wynosi od 0,7 do 1,2 godziny po podaniu jednorazowym lub wielokrotnym. Ten okres półtrwania nie zależy od dawki ani czasu trwania infuzji dożylniej. Okres półtrwania w fazie eliminacji, zarówno piperacyliny, jak i tazobaktamu, zwiększa się wraz ze zmniejszaniem się klirensu nerkowego.

Nie stwierdzono znaczących zmian w farmakokinetyce piperacyliny, spowodowanych tazobaktamem. Piperacylina może nieznacznie zmniejszać klirens tazobaktamu.

Szczególne grupy pacjentów

Okresy półtrwania piperacyliny i tazobaktamu u pacjentów z marskością wątroby są dłuższe odpowiednio o ok. 25% i 18% niż u osób zdrowych.

Okresy półtrwania piperacyliny i tazobaktamu wydłużają się w miarę zmniejszania się klirensu kreatyniny. Jeśli klirens kreatyniny jest mniejszy niż 20 ml/min, okres półtrwania piperacyliny jest dwukrotnie, a tazobaktamu – czterokrotnie dłuższy niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Podczas hemodializy usuwane jest 30% do 50% dawki piperacyliny z tazobaktamem oraz dodatkowo 5% dawki tazobaktamu w postaci metabolitu. Podczas dializy otrzewnowej usuwane jest 6% dawki piperacyliny i 21% dawki tazobaktamu oraz do 18% dawki tazobaktamu w postaci metabolitu.

Dzieci i młodzież

W populacyjnej analizie właściwości farmakokinetycznych, szacunkowy klirens u dzieci w wieku od 9 miesięcy do 12 lat był porównywalny do obserwowanego u osób dorosłych. Średnia wartość w populacji wynosiła 5,64 (0,34) ml/min/kg mc. U dzieci w wieku od 2 do 9 miesięcy szacunkowy klirens piperacyliny wynosi 80% tej wartości. Średnia objętość dystrybucji piperacyliny w populacji wynosi 0,243 (0,011) l/kg mc. i nie zależy od wieku.

Pacjenci w podeszłym wieku

Średni okres półtrwania piperacyliny i tazobaktamu jest o odpowiednio 32% i 55% dłuższy u pacjentów w podeszłym wieku niż u osób młodszych. Ta różnica może być spowodowana przez związane z wiekiem zmiany klirensu kreatyniny.

Rasa

Nie obserwowano różnicy w farmakokinetyce piperacyliny i tazobaktamu u zdrowych ochotników rasy azjatyckiej (n=9) i kaukaskiej (n=9), którym podano jedną dawkę 4 g + 0,5 g.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przedkliniczne dane pochodzące z konwencjonalnych badań farmakologicznych, dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono badań rakotwórczego działania piperacyliny z tazobaktamem.

W badaniu oceniającym u szczurów wpływ na płodność piperacyliny z tazobaktamem po podaniu dootrzewnowym (i.p.), notowano zmniejszenie wielkości miotu oraz zwiększenie liczby płodów z opóźnionym kostnieniem i zmianami w żebrach. Płodność pokolenia F1 oraz rozwój embrionalny pokolenia F2 nie był zaburzony.

Badania teratogenności u myszy i szczurów po podaniu dożylnym tazobaktamu lub połączenia piperacyliny z tazobaktamem wykazały zmniejszoną wagę płodów szczurzych po podaniu toksycznych dawek dla matki ale nie wykazały wpływu teratogennego.

Po podaniu dootrzewnowym (i.p.) tazobaktamu lub połączenia piperacyliny z tazobaktamem u szczurów zaobserwowano zaburzenia rozwoju okołoporodowego i poporodowego (zmniejszona waga płodów, zwiększona liczba poronień, zwiększona śmiertelność młodych) równocześnie z toksycznością dla matki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Edetynian disodu dwuwodny (EDTA)

Kwas cytrynowy jednowodny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Jeżeli Tazocin podaje się równocześnie z innym antybiotykiem (np. aminoglikozydami), to produkty te należy podawać oddzielnie. Mieszanie antybiotyków beta-laktamowych z aminoglikozydem *in vitro* może powodować znaczną inaktywację aminoglikozydu.

Nie należy mieszać produktu Tazocin z innymi substancjami w strzykawce ani w pojemniku do infuzji, gdyż nie ustalono zgodności.

Ze względu na niestabilność chemiczną, produktu Tazocin nie należy stosować z roztworami zawierającymi tylko wodorowęglan sodu.

Nie dodawać produktu Tazocin do preparatów krwi ani hydrolizatów albumin.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka: 3 lata

Sporządzony roztwór w fiolece

Badania trwałości chemicznej i fizycznej potwierdzają, że roztwór można przechowywać do 24 godzin w temperaturze 25°C oraz przez 48 godzin w lodówce w temperaturze 2-8°C, po rozpuszczeniu jednym ze zgodnych rozpuszczalników (patrz punkt 6.6).

Rozcieńczony roztwór do infuzji

Wykazano, że sporządzony roztwór do infuzji zachowuje trwałość chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 25°C oraz przez 48 godzin przechowywany w lodówce w temperaturze 2-8°C, jeśli został przygotowany z użyciem jednego ze zgodnych rozcieńczalników, w celu dalszego rozcieńczenia roztworu do odpowiednich objętości (patrz punkt 6.6).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, rozpuszczony lub rozcieńczony produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie wykorzystany niezwłocznie, za czas i warunki przechowywania po przygotowaniu odpowiedzialna jest osoba podająca lek. Czas ten nie może być dłuższy niż 12 godzin w temperaturze 2-8°C, chyba że rozpuszczenie i rozcieńczenie leku miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nieotwarta fiolka: nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I o objętości 30 ml z korkiem z kauczuku bromobutyłowego i kapslem typu flip-off.

Fiolka ze szkła typu I o objętości 70 ml z korkiem z kauczuku bromobutyłowego i kapslem typu flip-off.

Wielkości opakowań: 1, 5, 10, 12 lub 25 fiolek w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt należy rozpuścić i rozcieńczać z zachowaniem zasad aseptyki. Przed podaniem należy obejrzeć, czy roztwór nie zawiera widocznych cząsteczek i czy nie zmienił zabarwienia. Roztwór można podać jedynie wówczas, gdy jest przezroczysty i nie zawiera widocznych cząstek.

Podanie dożylnie

Roztwór należy przygotować dodając do fiolki odpowiednią objętość jednego z wymienionych niżej, zgodnych rozpuszczalników. Fiolkę obracać aż do rozpuszczenia. Proszek rozpuszcza się w ciągu 5 do 10 min ciągłego obracania (szczegółowe informacje dotyczące postępowania z lekiem znajdują się poniżej).

Zawartość fiolki	Objętość dodawanego do fiolki rozpuszczalnika*
2 g + 0,25 g (2 g piperacyliny i 0,25 g tazobaktamu)	10 ml
4g + 0,5 g (4 g piperacyliny i 0,5 g tazobaktamu)	20 ml

* Zgodne rozpuszczalniki stosowane do rozpuszczania:

- 0,9% (9 mg/ml) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań
- jałowa woda do wstrzykiwań⁽¹⁾
- 5% roztwór glukozy

⁽¹⁾ Maksymalna zalecana objętość jałowej wody do wstrzykiwań wynosi 50 ml na dawkę.

Przygotowany roztwór należy pobrać z fiolki za pomocą strzykawki. Po rozpuszczeniu proszku w zalecany sposób, zawartość fiolki pobrana za pomocą strzykawki będzie zawierać podaną na etykiecie ilość piperacyliny i tazobaktamu.

Tak przygotowany roztwór można dalej rozcieńczać do potrzebnej objętości (np. 50 ml lub 150 ml) jednym z niżej wymienionych rozcieńczalników:

- 0,9% (9 mg/ml) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań
- 5% roztwór glukozy
- 6% roztwór dekstranu w 0,9% roztworze chlorku sodu
- płyn Ringera z mleczanami
- roztwór Hartmanna
- płyn Ringera z octanem
- płyn Ringera z octanem i jabłczanem

Podawanie w skojarzeniu z aminoglikozydami

Mieszanie antybiotyków beta-laktamowych z aminoglikozydowymi w warunkach *in vitro* może spowodować unieczynnienie aminoglikozydów, dlatego zaleca się, aby Tazocin i aminoglikozyd podawać oddzielnie. Jeżeli jednoczesne podawanie aminoglikozydu i produktu Tazocin jest konieczne, należy je rozpuszczać i rozcieńczać oddzielnie.

Jeżeli zalecane jest jednoczesne podanie, Tazocin jest zgodny i może być podawany jednocześnie przez wspólny dren infuzyjny (Y) wyłącznie z niżej wymienionymi aminoglikozydami i w następujących warunkach:

Aminoglikozyd	Dawka produktu Tazocin	Objętość rozcieńczalnika produktu Tazocin (ml)	Zakres stężeń aminoglikozydu* (mg/ml)	Dopuszczalne rozcieńczalniki
Amikacyna	2 g + 0,25 g 4 g + 0,5 g	50, 100, 150	1,75 – 7,5	0,9% roztwór chlorku sodu lub 5% roztwór glukozy
Gentamycyna	2 g + 0,25 g 4 g + 0,5 g	50, 100, 150	0,7 – 3,32	0,9% roztwór chlorku sodu lub 5% roztwór glukozy

* Dawkę aminoglikozydu należy dostosować do masy ciała pacjenta, ciężkości zakażenia (ciężkie lub zagrażające życiu) i czynności nerek (klirens kreatyniny).

Zgodność Tazocin z innymi aminoglikozydami nie została określona. Jedynie podane wyżej stężenia i rozpuszczalniki amikacyny i gentamycyny z wymienionymi dawkami produktu Tazocin określono jako zgodne do równoczesnego podawania przez wspólny dren infuzyjny Y. Równoczesne stosowanie przez wspólny dren infuzyjny Y, w inny sposób niż podany powyżej, może spowodować unieczynnienie aminoglikozydu przez produkt Tazocin.

Niezgodności farmaceutyczne, patrz punkt 6.2.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Wyłącznie do jednorazowego użycia. Należy wyrzucić wszelkie resztki niewykorzystanego roztworu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

<[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej:

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

PUDEŁKO TEKTUROWE I FIOŁKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tazocin i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 2 g + 0,25 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Tazocin i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 4 g + 0,5 g proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Piperacylina + tazobaktam

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda fiolka zawiera: 2 g piperacyliny (w postaci soli sodowej) oraz 0,25 g tazobaktamu (w postaci soli sodowej).

Każda fiolka zawiera: 4 g piperacyliny (w postaci soli sodowej) oraz 0,5 g tazobaktamu (w postaci soli sodowej).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Edetynian sodu (EDTA) oraz kwas cytrynowy jednowodny.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do infuzji.

5 × 1 fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do infuzji.

10 × 1 fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do infuzji.

12 × 1 fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do infuzji.

25 × 1 fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do infuzji.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podawania dożylnego po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nieotwarta fiolka: nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Tazocin

2 g + 0,25 g, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Tazocin

4 g + 0,5 g, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

piperacylina + tazobaktam

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Tazocin i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tazocin
3. Jak stosować lek Tazocin
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tazocin
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK TAZOCIN I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Piperacylina należy do grupy leków nazywanych “penicylinami o szerokim zakresie działania”. Jest antybiotykiem, który zabija wiele rodzajów bakterii. Tazobaktam może zapobiec przeżywaniu niektórych bakterii niszczącego działania piperacyliny. Oznacza to, że w wyniku jednoczesnego podawania piperacyliny i tazobaktamu zginie więcej szczepów bakterii.

Tazocin stosuje się u dorosłych i młodzieży w leczeniu zakażeń bakteryjnych dolnych dróg oddechowych (płuca), układu moczowego (nerki i pęcherz moczowy), zakażeń jamy brzusznej, skóry i krwi. Tazocin można stosować w leczeniu zakażeń bakteryjnych u pacjentów z małą liczbą białych krwinek (zmniejszona odporność na zakażenia).

Tazocin stosuje się u dzieci w wieku od 2 do 12 lat w leczeniu zakażeń w obrębie jamy brzusznej, w tym zapalenia wyrostka robaczkowego, zapalenia otrzewnej (zakażenie płynu i błony wewnątrz narządów jamy brzusznej), zapalenia pęcherzyka (woreczka) żółciowego. Tazocin można stosować w leczeniu zakażeń bakteryjnych u pacjentów z małą liczbą białych krwinek (zmniejszona odporność na zakażenia).

W niektórych ciężkich zakażeniach lekarz może rozważyć podawanie leku Tazocin razem z innymi antybiotykami.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU TAZOCIN

Kiedy nie stosować leku Tazocin

- Jeśli pacjent jest uczulony (nadwrażliwy) na piperacylinę, tazobaktam lub którykolwiek z pozostałych składników leku Tazocin.
- Jeśli pacjent jest uczulony (nadwrażliwy) na antybiotyki zwane penicylinami, cefalosporynami lub na inne inhibitory beta-laktamazy, ponieważ może być uczulony na Tazocin.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Tazocin

- Jeśli u pacjenta występują alergie. Jeśli pacjent ma kilka alergii, powinien być pewien, że przed przyjęciem leku powiedział o nich lekarzowi lub pracownikowi służby zdrowia.
- Jeśli pacjenta ma biegunkę przed leczeniem lub wystąpi ona podczas lub po zakończeniu leczenia. Należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza lub pracownika służby zdrowia. Nie należy zażywać żadnych leków na biegunkę bez konsultacji z lekarzem.
- Jeśli u pacjenta występuje małe stężenie potasu we krwi. Możliwe, że przed podaniem leku lekarz zbada nerki oraz w trakcie leczenia będzie wykonywać regularne badania krwi.
- Jeśli pacjent ma chore nerki lub wątrobę lub jest on poddawany hemodializie. Możliwe, że przed podaniem leku lekarz zbada nerki oraz będzie wykonywać regularne badania krwi w trakcie terapii.
- Jeśli pacjent przyjmuje leki zapobiegające nadmienemu krzepnięciu krwi, nazywane lekami przeciwzakrzepowymi (patrz również **Stosowanie innych leków** opisane w tej ulotce) lub podczas leczenia wystąpi nieoczekiwane krwawienie. Należy wówczas natychmiast powiadomić o tym lekarza lub pracownika służby zdrowia.
- Jeśli u pacjenta wystąpią drgawki podczas leczenia. Należy wówczas natychmiast powiadomić o tym lekarza lub pracownika służby zdrowia.
- Jeśli pacjenta sędzi, że wystąpiło u niego nowe zakażenie lub nasiliło się istniejące zakażenie. W takim przypadku należy powiadomić o tym lekarza lub pracownika służby zdrowia.

Dzieci w wieku poniżej 2 lat

Nie zaleca się stosowania piperacyliny z tazobaktamem u dzieci w wieku poniżej 2 lat ze względu na brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub pracownikowi służby zdrowia o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty. Niektóre leki mogą oddziaływać z piperacyliną i tazobaktamem.

Są to między innymi następujące leki:

- lek stosowany w dnie moczanowej (probenecyd); może on przedłużać czas usuwania piperacyliny i tazobaktamu z organizmu;
- leki zmniejszające krzepliwość krwi lub stosowane w leczeniu zakrzepów (np. heparyna, warfaryna, kwas acetylosalicylowy);
- leki stosowane do zwiótczenia mięśni podczas operacji; jeśli pacjent ma być poddany znieczuleniu ogólnemu, powinien poinformować lekarza o stosowaniu leku Tazocin;
- metotreksat (lek stosowany w nowotworach, zapaleniach stawów lub łuszczycy) ; piperacylina i tazobaktam mogą wydłużać czas usuwania metotreksatu z organizmu;
- leki zmniejszające stężenie potasu we krwi (np. leki moczopędne lub niektóre leki stosowane w leczeniu nowotworów);
- leki zawierające inne antybiotyki: tobramycynę lub gentamycynę; jeśli pacjent ma chore nerki, powinien powiedzieć o tym lekarzowi.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Jeśli pacjent ma oddać próbkę krwi lub moczu, powinien poinformować lekarza lub personel laboratorium o przyjmowaniu leku Tazocin.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że jest w ciąży lub stara się zajść w ciążę, powinna poinformować o tym lekarza przed przyjęciem tego leku. Lekarz prowadzący zdecyduje, czy Tazocin jest dla niej odpowiednim lekiem.

Piperacylina i tazobaktam mogą przenikać do dziecka, które znajduje się wewnątrz macicy lub za pośrednictwem mleka matki. Jeśli pacjentka karmi piersią, lekarz prowadzący zdecyduje, czy można stosować Tazocin jest dla niej odpowiednim lekiem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Stosowania leku Tazocin prawdopodobnie nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

*Ważne informacje o niektórych składnikach leku **Tazocin***

Lek Tazocin, 2 g + 0,25 g, zawiera 5,58 mmol (128 mg) sodu.

Lek Tazocin, 4 g + 0,5 g, zawiera 11,16 mmol (256 mg) sodu.

Należy o tym pamiętać w przypadku pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

3. JAK STOSOWAĆ LEK TAZOCIN

Lek jest podawany przez lekarza lub pielęgniarkę w infuzji dożylniej (trwającej do 30 minut). Dawka leku podawana pacjentowi zależy od leczonej choroby, wieku pacjenta oraz od jego ewentualnych problemów z nerkami.

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat lub więcej

Zazwyczaj podaje się 4 g piperacyliny i 0,5 g tazobaktamu dożylnie (bezpośrednio do krwi), co 6-8 godzin.

Dzieci w wieku od 2 do 12 lat

U dzieci z zakażeniami w obrębie jamy brzusznej zazwyczaj podaje się 100 mg piperacyliny i 12,5 mg tazobaktamu na kg masy ciała dożylnie (bezpośrednio do krwi), co 8 godzin. Zazwyczaj stosowana dawka u dzieci z niską liczbą białych krwinek wynosi 80 mg piperacyliny i 10 mg tazobaktamu na kg masy ciała dożylnie (bezpośrednio do krwi), co 6 godzin.

Lekarz obliczy dawkę leku na podstawie masy ciała dziecka, lecz dawka dobową leku Tazocin nie będzie większa niż 4 g + 0,5 g.

Lekarz będzie podawał lek Tazocin aż do całkowitego ustąpienia objawów zakażenia (przez 5 do 14 dni).

Pacjenci z chorobami nerek

Lekarz może zalecić zmniejszenie dawki leku Tazocin lub częstotliwość jego podawania. Możliwe, że lekarz będzie wykonywał badania krwi, aby upewnić się, że podawana jest właściwa dawka leku, zwłaszcza jeśli pacjent otrzymuje lek przez dłuższy czas.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku **Tazocin**

Lek Tazocin będzie podawany przez lekarza lub pielęgniarkę, dlatego podanie niewłaściwej dawki jest mało prawdopodobne. Jeżeli jednak u pacjenta wystąpią działania niepożądane (np. drgawki) lub jeśli pacjent sądzi, że otrzymał zbyt dużą dawkę leku, powinien natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Pominięcie zastosowania leku **Tazocin**

Jeśli pacjent sądzi, że pominięto dawkę leku Tazocin, powinien natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub pracownikowi służby zdrowia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub pracownika służby zdrowia.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Tazocin może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pracownikowi służby zdrowia.

Ciężkie działania niepożądane leku Tazocin to:

- obrzęk twarzy, ust, języka lub innych części ciała
- zadyszka, świszczący oddech lub trudności w oddychaniu
- ciężka wysypka, świąd lub pokrzywka na skórze
- żółte zabarwienie skóry lub białkówki oczu
- uszkodzenie komórek krwi (objawy obejmują: niespodziewany brak tchu, czerwone lub brązowe zabarwienie moczu, krwawienie z nosa, siniaki)

Jeśli wystąpi którykolwiek z wyżej wymienionych objawów, należy natychmiast udać się do lekarza. Częstość występowania została podana poniżej.

Możliwe działania niepożądane są pogrupowane w następujące kategorie:

- częste: występują u 1 do 10 pacjentów na 100
- niezbyt częste: występują u 1 do 10 pacjentów na 1 000
- rzadkie: występują u 1 do 10 pacjentów na 10 000
- bardzo rzadkie: występują rzadziej niż u 1 pacjenta na 10 000

Często występujące działania niepożądane:

- biegunka, nudności, wymioty
- wysypki skórne

Niezbyt często występujące działania niepożądane:

- pleśniawki
- zmniejszona liczba białych krwinek (leukopenia, neutropenia) i płytek krwi (małopłytkowość)
- reakcja alergiczna
- ból głowy, bezsenność
- niskie ciśnienie krwi, zapalenie żył (uczucie tkliwości lub zaczerwienienie obszaru objętego stanem zapalnym)
- żółtaczką (żółte zabarwienie skóry lub białek oczu), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaparcie, niestrawność, dolegliwości żołądkowe
- zwiększenie aktywności niektórych enzymów we krwi (aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej)
- świąd, pokrzywka
- zwiększenie stężenia produktu metabolizmu mięśni we krwi (zwiększenie we krwi stężenia kreatyniny)
- gorączka, reakcje w miejscu wstrzyknięcia
- zakażenie grzybicze (nadkażenie drożdżakami)

Rzadko występujące działania niepożądane:

- (nieprawidłowość) zmniejszenie liczby czerwonych krwinek lub barwnika krwi (hemoglobiny), zmniejszona liczba czerwonych krwinek z powodu przedwczesnego rozkładu (rozpadu) - niedokrwistość hemolityczna, małe plamkowe sińce (plamica), krwawienie z nosa, przedłużony czas krwawienia, (nieprawidłowość) zwiększenie liczby szczególnego rodzaju białych krwinek (eozynofilia)
- ciężka reakcja alergiczna (reakcja anafilaktyczna lub rzekomoanafilaktyczna, w tym wstrząs)
- zaczerwienienie twarzy

- szczególnie rodzaj zakażenia okrężnicy (rzekomobłoniaste zapalenie jelit), bóle brzucha
- zapalenie wątroby, zwiększenie produktów rozpadu barwnika krwi (bilirubiny), zwiększenie stężenia niektórych enzymów we krwi (fosfataza zasadowa, gamma-glutamylotranspeptydaza)
- reakcje skórne objawiające się zaczerwienieniem i powstawaniem zmian skórnych (wysypka, rumień wielopostaciowy), reakcje skórne objawiające się powstawaniem pęcherzy (pęcherzykowe zapalenie skóry)
- bóle stawów i mięśni
- niewydolność nerek i problemy z nerkami
- dreszcze

Bardzo rzadko występujące działania niepożądane:

- znaczne zmniejszenie we krwi liczby granulocytów (agranulocytoza), czerwonych krwinek, białych krwinek i płytek krwi (pancytopenia)
- przedłużony czas krzepnięcia krwi (przedłużony czas częściowej tromboplastyny, przedłużony czas protrombinowy), nieprawidłowy wynik testu laboratoryjnego (dodatni odczyn bezpośredni Coombsa), zwiększenie liczby płytek (nadpłytkowość)
- występowanie we krwi zmniejszonego stężenia potasu (hipokaliemia), cukru (glukozy), albumin, białka całkowitego
- odwarstwienie się wierzchniej warstwy skóry na całym ciele (martwica toksyczno-rozplywna naskórka), ciężka ogólnoustrojowa reakcja alergiczna przebiegająca z pęcherzami i zaczerwienieniem skóry i błon śluzowych (zespół Stevensa-Johnsona)
- zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi

Podawanie piperacyliny wiązało się ze częstszym występowaniem gorączki i wysypki u pacjentów z mukowiscydozą.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK TAZOCIN

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Tazocin po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i fiolce po: "EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nieotwarte fiolki: nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Wyłącznie do jednorazowego użycia. Należy wyrzucić wszelkie resztki niewykorzystanego roztworu.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Tazocin

- Substancjami czynnymi leku są piperacylina i tazobaktam.
Każda fiolka zawiera 2 g piperacyliny (w postaci soli sodowej) i 0,25 g tazobaktamu (w postaci soli sodowej).
Każda fiolka zawiera 4 g piperacyliny (w postaci soli sodowej) i 0,5 g tazobaktamu (w postaci soli sodowej).
- Ponadto lek zawiera kwascytynowy jednowodny i edetynian disodu (EDTA).

Jak wygląda lek Tazocin i co zawiera opakowanie

Tazocin, 2 g + 0,25 g, ma postać białego lub prawie białego proszku w fiolce. Opakowanie zawiera 1, 5, 10, 12 lub 25 fiolek.

Tazocin, 4 g + 0,5 g, ma postać białego lub prawie białego proszku w fiolce. Opakowanie zawiera 1, 5, 10, 12 lub 25 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Wytwórca

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej:

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Instrukcje dotyczące stosowania

Tazocin należy podać w infuzji dożylniej (trwającej do 30 minut).

Podanie dożylne

Roztwór należy przygotować dodając do fiolki odpowiednią objętość jednego z wymienionych niżej rozpuszczalników. Fiolkę zawierającą roztwór produktu należy obracać aż do rozpuszczenia.

Rozpuszczenie proszku następuje w ciągu 5 do 10 min ciągłego mieszania (szczegółowe informacje dotyczące przygotowania leku znajdują się poniżej).

Pojemność fiolki	Objętość dodanego rozpuszczalnika* do fiolki
2 g + 0,25 g (2 g piperacyliny i 0,25 g tazobaktamu)	10 ml
4 g + 0,5 g (4 g piperacyliny i 0,5 g tazobaktamu)	20 ml

* Zgodne rozpuszczalniki stosowanie do rekonstytucji:

- 0,9% (9 mg/ml) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań
- jałowa woda do wstrzykiwań ⁽¹⁾
- 5% roztwór glukozy

(1) Maksymalna zalecana objętość jałowej wody do wstrzykiwań wynosi 50 ml na dawkę.

Przygotowany roztwór należy pobrać z fiolki za pomocą strzykawki. Po rekonstytucji w zalecany sposób, zawartość fiolki pobrana za pomocą strzykawki będzie zawierać odpowiednią ilość piperacyliny i tazobaktamu.

Wstępnie przygotowany roztwór można dalej rozcieńczać do potrzebnej objętości (np. 50 ml lub 150 ml) jednym z niżej wymienionych rozcieńczalników:

- 0,9% (9 mg/ml) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań
- 5% roztwór glukozy
- 6% roztwór dekstranu w 0,9% roztworze chlorku sodu
- płyn Ringera z mleczanami
- roztwór Hartmanna
- octan Ringera
- octan/jabłczan Ringera

Niezgodności

Jeżeli Tazocin podaje się równocześnie z innym antybiotykiem (np. aminoglikozydami), to produkty te należy podawać oddzielnie. Mieszanie antybiotyków beta-laktamowych z aminoglikozydem *in vitro* może powodować znaczną inaktywację aminoglikozydu. Jednakże udowodniono, że amikacyna i gentamycyna są zgodne z preparatem Tazocin *in vitro* w niektórych rozcieńczalnikach w określonych stężeniach (patrz poniżej **Podawanie Tazocin z aminoglikozydami**).

Nie należy mieszać produktu Tazocin z innymi substancjami w strzykawce ani w pojemniku do infuzji, gdyż nie ustalono zgodności.

Ze względu na niestabilność chemiczną, produktu Tazocin nie należy stosować z roztworami zawierającymi tylko wodorowęglan sodu.

Tazocin jest zgodny z płynem Ringera z mleczanami i może być jednocześnie podawany przez wspólny dren infuzyjny Y.

Nie dodawać produktu Tazocin do preparatów krwi ani hydrolizatów albumin.

Podawanie Tazocin w z aminoglikozydami

Mieszanie antybiotyków beta-laktamowych z aminoglikozydowymi w warunkach *in vitro* może spowodować istotną inaktywację aminoglikozydów, dlatego Tazocin i aminoglikozyd należy podawać oddzielnie. Jeżeli jednoczesne podawanie aminoglikozydu i preparatu Tazocin jest konieczne, należy go rozpuścić i rozcieńczyć oddzielnie.

Jeżeli jednoczesne podawanie jest konieczne, Tazocin jest zgodny i może być podawany jednocześnie przez wspólny dren infuzyjny Y wyłącznie z niżej wymienionymi aminoglikozydami i w następujących warunkach:

Aminoglikozyd	Tazocin (g) dawka	Tazocin objętość rozcieńczalnika (ml)	Zakres stężeń aminoglikozydu* (mg/ml)	Dopuszczalne rozcieńczalniki
Amikacyna	2 g + 0,25 g 4 g + 0,5 g	50, 100, 150	1,75 – 7,5	0,9% roztwór chlorku sodu lub 5% roztwór glukozy
Gentamycyna	2 g + 0,25 g 4 g + 0,5 g	50, 100, 150	0,7 – 3,32	0,9% roztwór chlorku sodu lub 5% roztwór glukozy

* Dawkę aminoglikozydu należy dostosować do masy ciała pacjenta, ciężkości zakażenia (ciężkie lub zagrażające życiu) i czynności nerek (klirens kreatyniny).

Zgodność Tazocin z innymi aminoglikozydami nie została określona. Jedynie podane wyżej stężenia i rozpuszczalniki dla amikacyny i gentamycyny z wymienionymi dawkami produktu Tazocin zostały ustalone jako zgodne do równoczesnego podawania przez wspólny dren infuzyjny Y. Równoczesne stosowanie przez wspólny dren infuzyjny Y, w inny sposób niż podany powyżej, może spowodować inaktywację aminoglikozydu przez produkt Tazocin.