

ANEXA III

Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul

Notă: Acest RCP, etichetarea și prospectul reprezintă versiunea valabilă la data deciziei Comisiei Europene.

După decizia Comisiei Europene, autoritățile competente ale Statelor Membre, în legătură cu Statul Membru de referință, vor actualiza informațiile referitoare la produs, după cum este necesar. Prin urmare, este posibil ca acest RCP, etichetarea și prospectul să nu reprezinte neapărat textul actual.

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tazocin și denumirile asociate (a se vedea anexa I) 2 g / 0,25 g pulbere pentru soluție perfuzabilă

Tazocin și denumirile asociate (a se vedea anexa I) 4 g / 0,5 g pulbere pentru soluție perfuzabilă

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține piperacilină (sub formă de sare sodică) echivalent cu 2 g și tazobactam (sub formă de sare sodică) echivalent cu 0,25 g.

Fiecare flacon de Tazocin 2 g / 0,25 g conține sodiu 5,58 mmol (128 mg).

Fiecare flacon conține piperacilină (sub formă de sare sodică) echivalent cu 4 g și tazobactam (sub formă de sare sodică) care corespunde la 0,5 g.

Fiecare flacon de Tazocin 4 g / 0,5 g conține sodiu 11,16 mmol (256 mg).

Excipienți:

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă

Pulbere albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

Adulți și adolescenți

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

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

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

Copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 ani

- Infecții intraabdominale complicate

Tazocin poate fi utilizat în tratamentul copiilor cu neutropenie însoțită de febră presupusă a fi datorată unei infecții bacteriene.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

Pacienți adulți și adolescenți

Infecții

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

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

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

Frecvența de administrare a tratamentului	Tazocin 4 g / 0,5 g
La interval de 6 ore	Pneumonie severă
	Pacienți adulți cu neutropenie însoțită de febră presupusă a fi datorată unei infecții bacteriene
La interval de 8 ore	Infecții ale tractului urinar complicate (incluzând pielonefrită)
	Infecții intraabdominale complicate
	Infecții cutanate și de țesuturi moi (incluzând infecțiile piciorului diabetic)

Insuficiență renală

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

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

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

Insuficiență hepatică

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

Doza la pacienții vârstnici

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

Copii (cu vârsta cuprinsă între 2-12 ani)

Infecții

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

Doza în funcție de greutatea corporală și frecvența de administrare	Indicație / afecțiune
Piperacilină 80 mg / Tazobactam 10 mg pe kilogram corp, la interval de 6 ore	Copii cu neutropenie și febră presupusă a fi datorată unor infecții bacteriene*
Piperacilină 100 mg / Tazobactam 12,5 mg pe kilogram corp, la interval de 8 ore	Infecții intraabdominale complicate*

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

Insuficiență renală

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

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

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

Administrarea la copii cu vârsta sub 2 ani

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

Nu sunt disponibile date provenite din studii clinice controlate.

Durata tratamentului

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

Calea de administrare

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

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

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea, vezi pct. 6.6.

4.3 *Contraindicații*

Hipersensibilitate la substanțele active, la oricare dintre agenții antibacterieni din clasa penicilinelor sau la oricare dintre excipienți.

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

4.4 *Atenționări și precauții speciale pentru utilizare*

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

Înainte de inițierea tratamentului cu Tazocin trebuie făcută o anamneză atentă privind reacțiile precedente de hipersensibilitate la peniciline, la alte antibiotice beta-lactamice (de exemplu cefalosporină, monobactam sau carbapenem) și la alți alergeni. La pacienții cărora li s-a administrat tratament cu peniciline, incluzând piperacilină / tazobactam, s-au raportat reacții de hipersensibilitate grave și ocazional letale (anafilactice/anafilactoide [incluzând șoc]). Aceste reacții apar cu mai mare probabilitate la persoane cu sensibilitate la alergeni multipli în antecedente. Reacțiile grave de hipersensibilitate impun întreruperea tratamentului antibiotic și pot necesita administrarea de epinefrină sau alte măsuri de urgență.

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

Tratamentul cu Tazocin poate determina apariția unor microorganisme rezistente, care pot cauza suprainfecții.

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

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

Similar tratamentului cu alte peniciline, când se administrează doze crescute pot să apară complicații neurologice sub forma convulsiilor, în special la pacienți cu insuficiență renală.

Fiecare flacon de Tazocin 2 g / 0,25 g conține sodiu 5,58 mmol (128 mg) și fiecare flacon de Tazocin 4 g / 0,5 g conține sodiu 11,16 mmol (256 mg). Acest aspect trebuie luat în considerare la pacienții care urmează un regim hiposodat.

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

4.5 *Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune*

Relaxante musculare nedepolarizante

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

Anticoagulante orale

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

Metotrexat

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

Probenecid

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

Aminoglicozide

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

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

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

Vancomicină

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

Efecte asupra analizelor de laborator

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

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

Testul Coombs direct poate fi pozitiv.

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

Rezultatele pozitive ale testelor menționate mai sus la pacienții cărora li se administrează Tazocin trebuie confirmate prin alte metode diagnostice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

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

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

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

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

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

4.8 Reacții adverse

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

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

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)	Foarte rare ($< 1/10000$)
Infecții și infestări		suprainfecții cu <i>Candida</i>		
Tulburări hematologice și limfatice		leucopenie, neutropenie, trombocitopenie	anemie, anemie hemolitică, purpură, epistaxis, timp de sângerare prelungit, eozinofilie	agranulocitoză, pancitopenie, timp de tromboplastină parțial activată prelungit, timp de protrombină prelungit, test Coombs direct pozitiv, trombocitemie
Tulburări ale sistemului imunitar		hipersensibilitate	reație anafilactică/ anafilactoidă (incluzând șoc)	
Tulburări metabolice și de nutriție				hipokaliemie, scăderea glicemiei, scăderea albuminemiei, scăderea proteinelor serice totale
Tulburări ale sistemului nervos		cefalee, insomnie		
Tulburări vasculare		hipotensiune arterială; tromboflebită, flebită	hiperemie facială	
Tulburări gastro-intestinale	diaree, vărsături, greață	icter, stomatită, constipație, dispepsie	colită pseudomembranoasă, durere abdominală	
Tulburări hepatobiliare		creșterea alaninaminotransferazei, creșterea aspartataminotransferazei	hepatită, creșterea bilirubinemiei, creșterea concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline, creșterea concentrației plasmatice a gamma-glutamilttransferazei	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	erupție cutanată tranzitorie, incluzând erupție maculopapulară	urticarie, prurit	eritem multiform, dermatită buloasă, exantem	necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)	Foarte rare ($< 1/10000$)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			artralgie, mialgie	
Tulburări renale și ale căilor urinare		creșterea creatininemiei	insuficiență renală, nefrită tubulointerstițială	creșterea uremiei
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		febră, reacție la locul injectării	frisoane	

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

4.9 Supradozaj

Simptome

Au existat raportări după punerea pe piață privind supradozajul cu piperacilină / tazobactam. Majoritatea acestor evenimente, incluzând greață, vărsături și diaree, au fost de asemenea raportate la doza uzuală recomandată. Pacienții pot prezenta excitabilitate neuromusculară sau convulsii dacă se administrează intravenos doze mai mari decât cele recomandate (în special în prezența insuficienței renale).

Tratament

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

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

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

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

Tazobactamul, un antibiotic beta-lactamic înrudit structural cu penicilinele, este un inhibitor al multor beta-lactamaze care determină frecvent rezistența la peniciline și cefalosporine, dar nu inhibă enzimele

AmpC sau metalo-beta-lactamazele. Tazobactam mărește spectrul antibacterian al piperacilinei pentru a include numeroase bacterii producătoare de beta-lactamaze care au dobândit rezistență la piperacilina administrată în monoterapie.

Relația farmacocinetică/farmacodinamie

Timpul în care concentrația plasmatică a medicamentului depășește concentrația minimă inhibitoare ($T > C_{MI}$) este considerat a fi determinantul farmacodinamic major al eficacității piperacilinei.

Mecanism de rezistență

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

- Inactivarea piperacilinei de către acele beta-lactamaze care nu sunt inhibitate de către tazobactam: beta-lactamazele din clasa moleculară B, C și D. În plus, tazobactamul nu oferă protecție împotriva beta-lactamazelor cu spectru extins (BLSE) din clasa moleculară A și din grupele enzimice D.
- Alterarea proteinelor care se leagă de peniciline (PBP), care determină scăderea afinității piperacilinei pentru ținta moleculară bacteriană.

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

Valori prag

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

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

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

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

Sensibilitate

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

Clasificarea speciilor relevante, în funcție de sensibilitatea la piperacilină / tazobactam
SPECII FRECVENT SENSIBILE
<u>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , sensibil la meticilină [‡] <i>Staphylococcus spp.</i> , coagulazo-negativ, meticilino-sensibile <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococi de grup B</i>
<u>Microorganisme aerobe Gram-negativ</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Microorganisme anaerobe Gram-pozitiv</u> <i>Clostridium spp.</i> <i>Eubacterium spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
<u>Microorganisme anaerobe Gram-negativ</u> Grupul <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Porphyromonas spp.</i> <i>Prevotella spp.</i>
SPECII PENTRU CARE REZISTENȚA DOBÂNDITĂ POATE CONSTITUI O PROBLEMĂ
<u>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv</u> <i>Enterococcus faecium</i> ^{§,+} <i>Streptococcus pneumoniae</i> Grupul <i>Streptococcus viridans</i> <u>Microorganisme aerobe Gram-negativ</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> [§] <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia spp.</i>
MICROORGANISME CU REZISTENȚĂ ÎNNĂSCUTĂ
<u>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i> <u>Microorganisme aerobe Gram-negativ</u> <i>Legionella spp.</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^{+,§}
<u>Alte microorganisme</u>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
[§] Specii care prezintă sensibilitate intermediară naturală. ⁺ Specii pentru care incidența rezistenței crescute (peste 50%) a fost observată în mai mult de o zonă/țară/regiune din cadrul UE. [‡] Toți stafilococii rezistenți la meticilină sunt rezistenți la piperacilină / tazobactam.

5.2 *Proprietăți farmacocinetice*

Absorbție

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

Distribuție

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

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

Metabolizare

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

Eliminare

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

Piperacilina este excretată rapid sub formă nemodificată, 68% din doza administrată apărând în urină. Tazobactamul și metabolizii acestuia sunt eliminați în principal prin excreție renală, 80% din doza administrată sub formă nemodificată și restul sub formă de metabolit unic. Piperacilina, tazobactamul și deetil piperacilina sunt, de asemenea, secretate în bilă.

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

Tazobactamul nu modifică semnificative farmacocinetica piperacilinei. Piperacilina pare să reducă ușor clearance-ul tazobactamului.

Grupe speciale de pacienți

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

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

Prin hemodializă se elimină 30% până la 50% din doza de piperacilină / tazobactam; în plus, 5% din doza de tazobactam este eliminată sub formă de metabolit al tazobactamului. Prin dializă peritoneală se elimină

aproximativ 6% și 21% din dozele de piperacilină și, respectiv tazobactam, cel mult 18% din doza de tazobactam fiind eliminată sub formă de metabolit al tazobactamului.

Copii și adolescenți

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

Pacienți vârstnici

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

Rasă

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Edetat disodic (EDTA)
Acid citric monohidrat

6.2 Incompatibilități

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

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

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

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

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

6.3 Perioada de valabilitate

Flaconul nedeschis: 3 ani

Soluția reconstituită în flacon

Stabilitatea fizico-chimică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru cel mult 24 de ore la 25°C și pentru 48 de ore în cazul în care este păstrată la frigider la 2-8°C, când este reconstituită cu unul dintre solvenții compatibili pentru reconstituire (vezi pct. 6.6).

Soluția perfuzabilă diluată

După reconstituire, stabilitatea fizico-chimică în timpul utilizării soluțiilor perfuzabile diluate a fost demonstrată pentru 24 de ore la 25°C și pentru 48 de ore în cazul în care este păstrată la frigider, la 2-8°C, când este reconstituită utilizând unul dintre solvenții compatibili pentru diluarea ulterioară a soluției reconstituite, la volumele de diluție sugerate (vezi pct. 6.6).

Din punct de vedere microbiologic, soluțiile reconstituite și diluate trebuie utilizate imediat. Dacă nu sunt utilizate imediat, perioadele de păstrare în timpul utilizării și condițiile dinaintea utilizării constituie responsabilitatea utilizatorului și nu ar trebui să depășească în mod normal 12 ore la 2-8°C, cu excepția cazului în care reconstituirea și diluarea s-au efectuat în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flacoanele nedeschise: A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentelor reconstituite și diluate, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon a 30 ml din sticlă tip I închis cu dop din cauciuc bromobutilic și sigiliu detașabil.

Flacon a 70 ml din sticlă tip I închis cu dop din cauciuc bromobutilic și sigiliu detașabil.

Mărimi de ambalaj: cutii cu 1, 5, 10, 12 sau 25 flacoane.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Reconstituirea și diluarea trebuie efectuate în condiții aseptice. Înaintea administrării, soluția trebuie inspectată vizual în vederea identificării particulelor și a modificărilor de culoare. Soluția trebuie utilizată numai dacă este limpede și fără particule vizibile.

Administrare intravenoasă

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

Conținutul flaconului	Volumul de solvent* care trebuie adăugat în flacon
2 g / 0,25 g (2 g piperacilină și 0,25 g tazobactam)	10 ml
4 g / 0,5 g (4 g piperacilină și 0,5 g tazobactam)	20 ml

* Solvenți compatibili pentru reconstituire:

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

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

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

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

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

Administrarea concomitentă cu aminoglicozide

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

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

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

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

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

Vezi pct. 6.2 pentru incompatibilități.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Numai pentru o singură utilizare. A se elimina orice soluție neutilizată.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

{Numele și adresa}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

[A se completa la nivel național]

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

[A se completa la nivel național]

Informații detaliate referitoare la acest medicament sunt disponibile pe website-ul:

ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE ȘI FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tazocin și denumirile asociate (vezi anexa I) 2 g / 0,25 g pulbere pentru soluție perfuzabilă

Tazocin și denumirile asociate (vezi anexa I) 4 g / 0,5 g pulbere pentru soluție perfuzabilă

Piperacilină / tazobactam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține: piperacilină (sub formă de sare sodică) 2 g și tazobactam 0,25 g (sub formă de sare sodică).

Fiecare flacon conține: piperacilină (sub formă de sare sodică) 4 g și tazobactam 0,5 g (sub formă de sare sodică).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Edetat disodic (EDTA) și acid citric monohidrat.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 flacon cu pulbere pentru soluție perfuzabilă.

5 x 1 flacon cu pulbere pentru soluție perfuzabilă.

10 x 1 flacon cu pulbere pentru soluție perfuzabilă.

12 x 1 flacon cu pulbere pentru soluție perfuzabilă.

25 x 1 flacon cu pulbere pentru soluție perfuzabilă.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Flacoanele nedeschise: A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

{Numele și adresa}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[A se completa la nivel național]

PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Tazocin

2 g / 0,25 g pulbere pentru soluție perfuzabilă

Tazocin

4 g / 0,5 g pulbere pentru soluție perfuzabilă

Piperacilină / tazobactam

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nementionată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este TAZOCIN și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați TAZOCIN
3. Cum să utilizați TAZOCIN
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează TAZOCIN
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE TAZOCIN ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Piperacilina aparține unui grup de medicamente cunoscute sub numele de “antibiotice peniciline cu spectru larg”. Aceasta poate distruge multe tipuri de bacterii. Tazobactamul poate preveni ca unele bacterii rezistente să supraviețuiască la efectele piperacilinei. Aceasta înseamnă că atunci când piperacilina și tazobactamul sunt administrate împreună sunt distruse mai multe tipuri de bacterii.

TAZOCIN este utilizat la adulți și adolescenți pentru tratamentul infecțiilor bacteriene, precum cele care afectează tractul respirator inferior (plămâni), tractul urinar (rinichi și vezică urinară), abdomenul, pielea sau sângele. TAZOCIN poate fi utilizat pentru tratamentul infecțiilor bacteriene la pacienți cu număr scăzut de globule albe în sânge (rezistență scăzută la infecții).

TAZOCIN este administrat la copii cu vârsta cuprinsă între 2-12 ani pentru tratamentul infecțiilor abdominale, cum sunt apendicită, peritonită (infecția lichidului și mucoasei organelor abdominale) și vezicii biliare (infecții biliare). TAZOCIN poate fi utilizat pentru tratamentul infecțiilor bacteriene la pacienți cu număr scăzut de globule albe în sânge (rezistență scăzută la infecții).

În anumite infecții grave, medicul dumneavoastră poate considera necesară administrarea TAZOCIN în asociere cu alte antibiotice.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI TAZOCIN

Nu utilizați TAZOCIN

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la piperacilină sau tazobactam sau la oricare dintre celelalte componente ale TAZOCIN.
- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la antibiotice cunoscute sub denumirea de peniciline, cefalosporine sau alți inhibitori de beta-lactamază, deoarece puteți fi alergic la TAZOCIN.

*Aveți grijă deosebită când utilizați **TAZOCIN***

- dacă aveți alergii. Dacă aveți mai multe alergii, asigurați-vă că ați spus acest lucru medicului dumneavoastră sau unui alt profesionist din domeniul sănătății, înainte de a vi se administra acest medicament.
- dacă ați avut diaree înaintea tratamentului sau dacă apare diaree în timpul sau după tratament. În acest caz, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau unui alt profesionist din domeniul sănătății. Nu luați niciun medicament pentru tratamentul diareii fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră.
- dacă aveți valori scăzute ale potasiului în sânge. Este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să verifice cum funcționează rinichii dumneavoastră înainte să luați acest medicament și să efectueze periodic unele analize de sânge în timpul tratamentului.
- dacă aveți o afecțiune a rinichilor sau ficatului sau dacă efectuați ședințe de hemodializă. Este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să verifice cum funcționează rinichii dumneavoastră înainte să luați acest medicament și să efectueze periodic analize de sânge în timpul tratamentului.
- dacă luați anumite medicamente (numite anticoagulante) pentru evitarea coagulării în exces a sângelui (vezi, de asemenea, **Utilizarea altor medicamente** din acest prospect) sau dacă apare orice sângerare neașteptată în timpul tratamentului. În acest caz, trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră sau unui alt profesionist din domeniul sănătății.
- dacă apar convulsii în timpul tratamentului. În acest caz, trebuie să spuneți imediat medicului sau unui alt profesionist din domeniul sănătății.
- dacă credeți că a apărut o infecție nouă sau infecția veche s-a agravat. În acest caz, trebuie să spuneți imediat medicului sau unui alt profesionist din domeniul sănătății.

Copii cu vârsta sub 2 ani

Asocierea piperacilină / tazobactam nu este recomandată pentru utilizare la copii cu vârsta sub 2 ani datorită datelor insuficiente cu privire la siguranță și eficacitate.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Unele medicamente pot interacționa cu piperacilina și tazobactamul.

Acestea includ:

- medicamente pentru tratamentul gutei (probenecid). Acestea pot crește timpul necesar eliminării piperacilinei și tazobactamului din organism.
- medicamente care diluează („subțiază”) sângele sau care sunt utilizate pentru prevenirea formării cheagurilor de sânge (de exemplu heparină, warfarină sau acid acetilsalicilic).
- medicamente utilizate pentru relaxarea mușchilor în timpul intervențiilor chirurgicale. Spuneți medicului dumneavoastră dacă urmează să vi se efectueze anestezie generală.
- metotrexat (un medicament utilizat pentru tratamentul cancerului, artritei sau psoriazisului). Piperacilina și tazobactamul pot crește timpul necesar eliminării metotrexatului din organism.
- medicamente care reduc nivelul de potasiu din sânge (de exemplu comprimate care cresc cantitatea de urină eliminată sau unele medicamente pentru tratamentul cancerului).
- medicamente care conțin alte antibiotice (tobramicina sau gentamicina). Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți afecțiuni ale rinichilor.

Efecte asupra analizelor de laborator

Spuneți medicului sau personalului de la laborator că luați TAZOCIN dacă trebuie să vi se ia o probă de sânge sau de urină.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă, credeți că puteți fi gravidă sau încercați să rămâneți gravidă, spuneți medicului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății înainte să vi se administreze acest medicament. Medicul dumneavoastră va decide dacă TAZOCIN este potrivit pentru dumneavoastră.

Piperacilina și tazobactamul pot ajunge la copil în uter sau în laptele uman. Dacă alăptați, medicul dumneavoastră va decide dacă TAZOCIN este potrivit pentru dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu este de așteptat ca TAZOCIN să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Informații importante privind unele componente ale **TAZOCIN**

TAZOCIN 2 g / 0,25 g conține sodiu 5,58 mmol (128 mg).

TAZOCIN 4 g / 0,5 g conține sodiu 11,16 mmol (256 mg).

Acest lucru trebuie avut în vedere dacă urmați o dietă cu restricție de sodiu.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI TAZOCIN

Medicul dumneavoastră sau un alt profesionist din domeniul sănătății vă vor administra acest medicament prin perfuzie (picurare timp de 30 minute) într-o venă. Doza de medicament administrată depinde de afecțiunea pentru care sunteți tratat, de vârsta dumneavoastră și de prezența sau absența unei afecțiuni a rinichilor.

Adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste

Doza uzuală este de 4 g / 0,5 g piperacilină / tazobactam, administrată într-o venă (direct în circulația sanguină) la intervale de 6-8 ore.

Copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 ani

Doza uzuală pentru copii cu infecții abdominale este de 100 mg / 12,5 mg pe kg greutate corporală piperacilină / tazobactam, administrată la interval de 8 ore într-o venă (direct în circulația sanguină). Doza uzuală pentru copii cu număr scăzut de globule albe este de 80 mg / 10 mg pe kg de greutate corporală piperacilină / tazobactam, administrată la interval de 6 ore într-o venă (direct în circulația sanguină).

Medicul dumneavoastră va calcula doza în funcție de greutatea copilului, dar doza zilnică nu va depăși 4 g/0,5 g de TAZOCIN.

Vi se va administra TAZOCIN până la dispariția completă a semnelor infecției (5 până la 14 zile).

Pacienți cu probleme de rinichi

Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să reducă doza de TAZOCIN sau frecvența cu care se administrează acesta. Este posibil, de asemenea, ca medicul dumneavoastră să dorească să vă efectueze analize de sânge, pentru a se asigura că tratamentul dumneavoastră este administrat în doza corectă, în special dacă trebuie să luați acest medicament mai mult timp.

Dacă vi se administrează mai mult **TAZOCIN** decât trebuie

Deoarece TAZOCIN vă va fi administrat de către un medic sau de către un alt profesionist din domeniul sănătății, este puțin probabil să vi se administreze o doză greșită. Cu toate acestea, dacă prezentați reacții adverse cum sunt convulsiile sau dacă credeți că vi s-a administrat o doză prea mare, spuneți-i imediat medicului dumneavoastră.

Dacă se omite o doză de **TAZOCIN**

Dacă credeți că nu vi s-a administrat o doză de TAZOCIN, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, TAZOCIN poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau altui profesionist din domeniul sănătății.

Reacțiile adverse grave la TAZOCIN sunt:

- umflarea feței, buzelor, limbii sau altor părți ale corpului
- scurtarea respirației, respirație șuierătoare sau dificultăți de respirație
- erupție tranzitorie severă pe piele, mâncărime sau urticarie pe piele
- colorarea în galben a ochilor sau pielii
- distrugerea celulelor din sânge (semnele includ: senzație de lipsă de aer când nu vă așteptați la acest lucru, urină de culoare roșie sau brună, sângerări din nas și vânătăi).

Dacă observați oricare dintre reacțiile adverse de mai sus, adresați-vă imediat unui medic. Pentru frecvența acestor reacții adverse, consultați informațiile de mai jos.

Reacțiile adverse posibile sunt enumerate în funcție de următoarele categorii:

- frecvente: afectează 1 până la 10 utilizatori din 100
- mai puțin frecvente: afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000
- rare: afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000
- foarte rare: afectează mai puțin de 1 utilizator din 10000

Reacții adverse frecvente:

- diaree, vărsături, greață
- erupții trecătoare pe piele

Reacții adverse mai puțin frecvente:

- aftă
- scădere (anormală) a numărului de globule albe (leucopenie, neutropenie) și plachete (trombocitopenie) în sânge
- reacții alergice
- durere de cap, insomnie
- tensiune arterială scăzută, inflamație a venelor (sensibilitate sau înroșire a zonei afectate)
- icter (colorarea în galben a pielii sau a albului ochilor), inflamația mucoasei gurii, constipație, indigestie, durere de stomac
- creșterea concentrațiilor anumitor enzime în sânge (creșterea concentrației alanin aminotransferazei, creșterea concentrațiilor aspartat aminotransferazei)
- mâncărime, erupție urticariană
- creșterea concentrației produșilor de metabolism muscular în sânge (creșterea concentrației de creatină în sânge)
- febră, reacție la locul injectării
- infecții fungice (suprainfecție cu *Candida*)

Reacții adverse rare:

- scăderea (anormală) a globulelor roșii din sânge sau a pigmentului sanguin / hemoglobinei, scăderea (anormală) a globulelor roșii din sânge datorită distrugerii premature (degradării) (anemie hemolitică), vânătăi cu aspect de mici puncte (purpură), sângerare din nas (epistaxis) și prelungirea timpului de sângerare, creșterea (anormală) a unui anumit tip de globule albe în sânge (eozinofilie)
- reacție alergică severă (reacție anafilactică/anafilactoidă, incluzând șoc)

- înroșirea pielii
- o anumită formă de infecție a colonului (colită pseudomembranoasă), durere abdominală
- inflamația ficatului (hepatită), creșterea produșilor de degradare a pigmentilor din sânge (bilirubină), creșterea concentrației anumitor enzime în sânge (creșterea concentrației fosfatazei alcaline, creșterea concentrației gamma-glutamyltransferazei)
- reacții pe piele manifestate cu înroșire și formare de leziuni pe piele (exantem, eritem multiform), reacții pe pielii cu formare de vezicule (dermatită buloasă)
- durere ale articulațiilor și mușchilor
- funcții scăzute ale rinichilor și probleme cu rinichii
- frisoane / rigiditate

Reacții adverse foarte rare:

- scăderea severă a globulelor albe granulare din sânge (agranulocitoză), scăderea severă a numărului de globule roșii, globule albe și plachete sanguine (pancitopenie)
- timp prelungit de formare a cheagului sanguin (timp prelungit de tromboplastină parțial activată, timp de protrombină prelungit), valori anormale ale analizelor de laborator (test Coombs direct pozitiv), creșterea numărului de trombocite (trombocitemie).
- scăderea concentrației potasiului în sânge (hipokaliemie), scăderea concentrației de zahăr (glucoză) în sânge, scăderea concentrației albuminei (o proteină din sânge), scăderea concentrației proteinelor totale din sânge
- desprinderea stratului superficial al pielii la nivelul întregului corp (necroliză epidermică toxică), reacții alergice grave pe tot corpul manifestate cu erupții pe piele și la nivelul mucoaselor și diverse erupții pe piele (sindrom Stevens-Johnson)
- creșterea concentrației azotului ureic în sânge

Tratamentul cu piperacilină a fost asociat cu o frecvență crescută a febrei și erupțiilor trecătoare pe piele la pacienții cu fibroză cistică.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ TAZOCIN

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați TAZOCIN după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon după “EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Flacoanele nedeschise: A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

Numai pentru o singură utilizare. A se elimina orice soluție neutilizată.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține TAZOCIN

- Substanțele active sunt piperacilina și tazobactamul.
Fiecare flacon conține piperacilină (sub formă de sare sodică) 2 g și tazobactam 0,25 g (sub formă de sare sodică).
Fiecare flacon conține piperacilină (sub formă de sare sodică) 4 g și tazobactam 0,5 g (sub formă de sare sodică).
- Celelalte componente sunt acid citric monohidrat și edetat disodic (EDTA).

Cum arată **TAZOCIN** și conținutul ambalajului

TAZOCIN 2 g / 0,25 g este o pulbere albă până la aproape albă furnizată într-un flacon. Cutii cu 1, 5, 10, 12 sau 25 flacoane.

TAZOCIN 4 g / 0,5 g este o pulbere albă până la aproape albă furnizată într-un flacon. Cutii cu 1, 5, 10, 12 sau 25 flacoane.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

Fabricant

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

{Numele și adresa}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Acest medicament este autorizat în Statele Membre ale Spațiului Economic European sub următoarele denumiri comerciale:

[Vezi Anexa I – A se completa la nivel național]

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}.

[A se completa la nivel național]

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul:

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni pentru utilizare

TAZOCIN va fi administrat prin perfuzie intravenoasă (picurare timp de 30 de minute).

Administrare intravenoasă

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

Conținutul flaconului	Volumul de solvent* care trebuie adăugat în flacon
2 g / 0,25 g (2 g piperacilină și 0,25 g tazobactam)	10 ml
4 g / 0,50 g (4 g piperacilină și 0,5 g tazobactam)	20 ml

* Solvenți compatibili pentru reconstituire:

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

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

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

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

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

Incompatibilități

Ori de câte ori TAZOCIN este utilizat concomitent cu un alt antibiotic (de exemplu un aminoglicozid), medicamentele trebuie administrate separat. Amestecarea *in vitro* a antibioticelor beta-lactamice cu aminoglicozide poate determina inactivarea substanțială a aminoglicozidelor. Cu toate acestea, s-a determinat că amikacina și gentamicina sunt compatibile *in vitro* cu TAZOCIN în anumiți solvenți la concentrații specifice (vezi **Administrarea concomitentă a TAZOCIN cu aminoglicozide**, mai jos).

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

Datorită instabilității chimice, TAZOCIN nu trebuie utilizat cu soluții care conțin numai bicarbonat de sodiu.

TAZOCIN este compatibil cu soluția Ringer lactat și pentru administrarea concomitentă prin cateter în Y. TAZOCIN nu trebuie adăugat la produse din sânge sau hidrolizate de albumină.

Administrarea concomitentă a TAZOCIN cu aminoglicozide

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

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

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

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

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