

DODATEK III

Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo

Opomba: Spodnja različica povzetka glavnih značilnosti zdravila, besedila ovojnine in navodila za uporabo je veljavna v času sklepa komisije.

Pristojni organi zadevnih držav članic bodo po sklepu komisije posodobili informacije o zdravilu v sodelovanju z referenčno državo članico v skladu z zahtevami, zato spodnje informacije o zdravilu morda ne bodo ustrezale veljavnim besedilom.

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Tazocin 2 g / 0,25 g prašek za raztopino za infundiranje

Tazocin 4 g / 0,5 g prašek za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 2 g piperacilina (v obliki natrijeve soli) in 0,25 g tazobaktama (v obliki natrijeve soli).

Ena viala zdravila Tazocin 2 g / 0,25 g vsebuje 5,58 mmol (128 mg) natrija.

Ena viala vsebuje 4 g piperacilina (v obliki natrijeve soli) in 0,5 g tazobaktama (v obliki natrijeve soli).

Ena viala zdravila Tazocin 4 g / 0,5 g vsebuje 11,16 mmol (256 mg) natrija.

Pomožne snovi:

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za raztopino za infundiranje.

Beli do sivobeli prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Tazocin je pri odraslih in otrocih, starejših od 2 let, indicirano za zdravljenje naslednjih okužb (glejte poglavji 4.2 in 5.1):

Odrasli in mladostniki

- Hude pljučnice, vključno s pljučnico, pridobljeno v bolnišničnem okolju, in pljučnico, povezano z uporabo naprave za umetno ali asistirano dihanje.
- Zapletene okužbe sečil (vključno s pielonefritisom).
- Zapletene intraabdominalne okužbe.
- Zapletene okužbe kože in mehkih tkiv (vključno z okužbami diabetičnega stopala).

Zdravljenje bolnikov z bakteriemijo, ki se pojavi v povezavi ali obstaja sum, da se je pojavila v povezavi s katerokoli zgoraj navedeno okužbo.

Zdravilo Tazocin se lahko uporablja za zdravljenje nevtropeničnih bolnikov z zvišano telesno temperaturo, ki bi lahko bila posledica bakterijske okužbe.

Otroci, stari od 2 do 12 let

- Zapletena intraabdominalna okužba.

Zdravilo Tazocin se lahko uporablja za zdravljenje nevtropeničnih otrok z zvišano telesno temperaturo, ki bi lahko bila posledica bakterijske okužbe.

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protimikrobnih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek in pogostnost dajanja zdravila Tazocin sta odvisna od resnosti okužbe, lokalizacije okužbe in pričakovanih patogenih mikroorganizmov.

Odrasli in mladostniki

Okužbe

Običajni odmerek je 4 g piperacilina / 0,5 g tazobaktama na vsakih 8 ur.

Priporočeni odmerek za zdravljenje nozokomialne pljučnice in bakterijskih okužb pri nevtropeničnih bolnikih je 4 g piperacilina / 0,5 g tazobaktama na vsakih 6 ur. Ta režim odmerjanja se lahko uporabi tudi za zdravljenje bolnikov z drugimi navedenimi okužbami, še posebej, če so okužbe hude.

V spodnji tabeli je prikazan povzetek pogostnosti aplikacij in priporočeni odmerek pri odraslih in mladostnikih glede na indikacijo ali bolezensko stanje:

Pogostnost aplikacij	Tazocin 4 g / 0,5 g
Vsakih 6 ur	Huda pljučnica.
	Nevtropenični odrasli bolniki z zvišano telesno temperaturo, ki bi lahko bila posledica bakterijske okužbe.
Vsakih 8 ur	Zapletene okužbe sečil (vključno s pielonefritisom).
	Zapletene intraabdominalne okužbe.
	Okužbe kože in mehkih tkiv (vključno z okužbami diabetičnega stopala).

Okvara ledvic

Intravenski odmerek je treba prilagoditi stopnji dejanske okvare ledvic kot je navedeno v nadaljevanju (vsakega posameznega bolnika je treba skrbno nadzirati glede pojava znakov toksičnosti; odmerek zdravila in odmerni interval je treba ustrezno prilagoditi):

Kreatininski očistek (ml/min)	Zdravilo Tazocin (priporočeni odmerek)
> 40	Odmerka ni treba prilagajati.
20-40	Največji priporočeni odmerek: 4 g / 0,5 g na vsakih 8 ur
< 20	Največji priporočeni odmerek: 4 g / 0,5 g na vsakih 12 ur

Bolniki, ki se zdravijo s hemodializo, morajo po vsaki opravljeni dializi prejeti en dodatni odmerek piperacilina / tazobaktama 2 g / 0,25 g, saj se pri hemodializi v 4 urah odstrani od 30 % do 50 % piperacilina.

Okvara jeter

Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Odmerjanje pri starostnikih

Pri starostnikih z normalnim delovanjem ledvic ali z vrednostmi kreatininskega očistka, večjimi od 40 ml/min, odmerka ni treba prilagajati.

Pediatrična populacija (bolniki, stari od 2 do 12 let)

Okužbe

V spodnji tabeli je prikazan povzetek pogostnosti odmerjanj in odmerek na telesno maso otroka, starega med 2 in 12 let, glede na indikacijo ali bolezensko stanje:

Odmerek na telesno maso in pogostnost odmerjanj	Indikacija / bolezensko stanje
80 mg piperacilina / 10 mg tazobaktama na kg telesne mase / vsakih 6 ur	Nevtropenični otroci z zvišano telesno temperaturo, ki je domnevno posledica bakterijske okužbe.*
100 mg piperacilina / 12,5 mg tazobaktama na kg telesne mase / vsakih 8 ur	Zapletene intraabdominalne okužbe.*

* Ne sme se preseči zgornje meje 4 g / 0,5 g na odmerek v 30 minutah.

Okvara ledvic

Intravenski odmerek je treba prilagoditi stopnji dejanske okvare ledvic kot je navedeno v nadaljevanju (vsakega posameznega bolnika je treba skrbno nadzirati glede pojava znakov toksičnosti; odmerek zdravila in odmerni interval je treba ustrezno prilagoditi):

Kreatininski očistek (ml/min)	Zdravilo Tazocin (priporočeni odmerek)
> 50	Odmerek ni treba prilagajati.
≤ 50	70 mg piperacilina / 8,75 mg tazobaktama / kg na vsakih 8 ur

Otroci, ki se zdravijo s hemodializo, morajo po vsaki opravljeni dializi prejeti en dodatni odmerek 40 mg piperacilina / 5 mg tazobaktama / kg.

Uporaba pri otrocih, mlajših od 2 let

Pri otrocih, mlajših od 2 let, varnosti in učinkovitosti zdravila Tazocin niso dokazali.

Podatkov iz nadzorovanih kliničnih študij ni na voljo.

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje pri večini indikacij običajno traja v razponu od 5 do 14 dni, vendar pa je trajanje zdravljenja odvisno od resnosti okužbe, povzročitelja (povzročiteljev) in razvoja kliničnega ter bakteriološkega stanja pri bolniku.

Način uporabe

Tazocin 2 g / 0,25 g se daje v obliki intravenske infuzije (30 minut).

Tazocin 4 g / 0,5 g se daje v obliki intravenske infuzije (30 minut).

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilni učinkovini, katerikoli drugi penicilinski antibiotik ali katerokoli pomožno snov.

Anamneza hude akutne alergijske reakcije na katerikoli drugi betalaktamski antibiotik (npr. cefalosporini, monobaktami ali karbapenemi).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri izbiri kombinacije piperacilin/tazobaktam za zdravljenje posameznega bolnika je treba upoštevati primernost uporabe širokospektralnega pilsintetičnega penicilina na osnovi dejavnikov, kot so resnost okužbe in razširjenost odpornosti proti drugim ustreznim antibiotikom.

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Tazocin je treba skrbno preveriti morebiten predhoden pojav preobčutljivostne reakcije na peniciline, druge betalaktamske antibiotike (npr. cefalosporini, monobaktami ali karbapenemi) in druge alergene. Pri bolnikih, ki so se zdravili s penicilini, vključno s piperacilinom / tazobaktamom, so poročali o pojavu hude in včasih usodne preobčutljivosti (anafilaktične/anafilaktoidne reakcije [vključno s šokom]). Pojav teh reakcij je verjetnejši pri osebah z anamnezo močne občutljivosti na več alergenov. V primeru pojava hude preobčutljivostne reakcije je treba zdravljenje z antibiotikom prekiniti. Morda bo potrebno zdravljenje z adrenalinom ali uvedba drugih nujnih ukrepov.

Z antibiotikom povzročen psevdomembranski kolitis se lahko kaže s hudo, trdovratno drisko, ki je lahko smrtno nevarna. Simptomi psevdomembranskega kolitisa se lahko pojavijo med zdravljenjem z antibiotiki ali po njem. V primeru pojava simptomov psevdomembranskega kolitisa je treba zdravljenje z zdravilom Tazocin prekiniti.

Pri zdravljenju z zdravilom Tazocin se lahko pojavijo odporni mikroorganizmi, ki lahko povzročijo superinfekcije.

Pri nekaterih bolnikih, ki so se zdravili z betalaktamskimi antibiotiki, so poročali o pojavu krvavitev. Te so bile včasih povezane z nenormalnimi izvidi testov koagulacije, kot so koagulacijski čas, agregacija trombocitov in protrombinski čas. Pojav krvavitev je verjetnejši pri bolnikih z ledvično odpovedjo. V primeru pojava krvavitve je treba zdravljenje z antibiotikom prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Pojavita se lahko levkopenija in trombocitopenija, še posebej pri dolgotrajnem zdravljenju. Priporočljivo je periodično nadzirati hematopoetsko funkcijo.

Kot pri uporabi drugih penicilinov se pri aplikaciji zdravila v velikih odmerkih lahko pojavijo nevrološki zapleti v obliki konvulzij, še posebej pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic.

Ena viala zdravila Tazocin 2 g / 0,25 g vsebuje 5,58 mmol (128 mg) natrija. Ena viala zdravila Tazocin 4 g / 0,5 g vsebuje 11,16 mmol (256 mg) natrija. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Pri bolnikih z nizkimi zalogami kalija in bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, ki lahko zmanjšajo vrednosti kalija v telesu, se lahko pojavi hipokaliemija. Pri takšnih bolnikih je priporočljivo periodično preverjati vrednosti elektrolitov.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Nedepolarizirajoči mišični relaksanti

Piperacilin je pri sočasni uporabi z vekuronijem povzročil podaljšanje nevromuskularne blokade, dosežene z vekuronijem. Ker nedepolarizirajoči mišični relaksanti delujejo na podoben način, lahko pričakujemo, da bo piperacilin podaljšal nevromuskularno blokado, doseženo s katerikoli nedepolarizirajočim mišičnim relaksantom.

Peroralni antikoagulant

Pri sočasnem zdravljenju s heparinom, peroralnimi antikoagulant ali z drugimi zdravili, ki lahko vplivajo na sistem koagulacije krvi, vključno s funkcijo trombocitov, je treba pogosteje opravljati ustrezne teste koagulacije in le-te redno spremljati.

Metotreksat

Piperacilin lahko zmanjša izločanje metotreksata. Da bi preprečili pojav toksičnosti, je treba pri bolnikih nadzirati vrednosti metotreksata v serumu.

Probenecid

Kot pri drugih penicilinih, se pri sočasni uporabi probenecida in piperacilina / tazobaktama podaljša razpolovni čas in zmanjša ledvični očistek tako piperacilina kot tazobaktama, vendar pa se njune največje plazemske koncentracije ne spremenijo.

Aminoglikozidni antibiotiki

Pri osebah z normalnim delovanjem ledvic in pri osebah z blago ali zmerno okvaro ledvic piperacilin, bodisi sam bodisi v kombinaciji s tazobaktamom, ni pomembneje spremenil farmakokinetike tobramicina. Tudi pri uporabi tobramicina se farmakokinetika piperacilina, tazobaktama in M1 presnovka ni pomembneje spremenila.

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic piperacilin povzroči inaktivacijo tobramicina in gentamicina.

Za podatke o uporabi kombinacije piperacilin/tazobaktam skupaj z aminoglikozidnimi antibiotiki glejte poglavji 6.2 in 6.6.

Vankomicin

Farmakokinetičnih interakcij med piperacilinom / tazobaktamom in vankomicinom niso opazili.

Vpliv na rezultate laboratorijskih preiskav

Kot pri uporabi drugih penicilinov lahko ne-encimatske metode za določanje vrednosti glukoze v urinu dajo lažno pozitivne rezultate. Pri zdravljenju z zdravilom Tazocin je treba vrednosti glukoze v urinu določati s testi na osnovi encimske reakcije.

Številne kemijske metode za določanje proteinov v urinu lahko dajo lažno pozitivne rezultate. Uporaba zdravila ne vpliva na določanje proteinov s testnimi lističi.

Direktni Coombsov test je lahko pozitiven.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Tazocin, so lahko rezultati testa Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA lažno pozitivni. Pri testu Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA so poročali tudi o navzkrižni reakciji med ne-aspergilusnimi polisaharidi in polifuranozami.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Tazocin, je treba pozitivne rezultate zgoraj navedenih testov potrditi z drugimi diagnostičnimi metodami.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Tazocin pri nosečnicah ni ali pa je njihova količina omejena.

Študije pri živalih so pokazale vpliv na sposobnost za razmnoževanje. Pri odmerkih, toksičnih za mater, teratogenih učinkov niso zasledili (glejte poglavje 5.3).

Piperacilin in tazobaktam prehajata skozi placento. Kombinacijo piperacilin / tazobaktam se med nosečnostjo lahko uporablja le, če je to nujno potrebno, to je, če korist zdravljenja pretehta možno tveganje za nosečnico in zarodek.

Dojenje

Piperacilin se v majhnih koncentracijah izloča z materinim mlekom. Koncentracij tazobaktama v materinem mleku niso proučevali. Zdravilo se lahko med dojenjem uporablja le, če pričakovana korist zdravljenja prevlada nad kakršnimkoli možnim tveganjem za mater in dojenega otroka.

Plodnost

Študije plodnosti po intraperitonealni uporabi tazobaktama ali kombinacije piperacilina in tazobaktama pri podganah niso pokazale vplivov na plodnost ali parjenje (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki o katerih so poročali najpogosteje (pri 1 do 10 od 100 bolnikov) so: driska, bruhanje, navzeja in kožni izpuščaj.

V spodnji tabeli so neželeni učinki navedeni v skladu z MedDRA podatkovno bazo glede na organske sisteme. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100	Redki ≥ 1/10.000 do < 1/1.000	Zelo redki (< 1/10.000)
Infekcijske in parazitske bolezni		superinfekcija s kandido		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		levkopenija, nevtropenija, trombocitopenija	anemija, hemolitična anemija, purpura, epistaksa, podaljšan čas krvavitve, eozinofilija	agranulocitoza, pancitopenija, podaljšan aktivirani parcialni tromboplastinski čas, podaljšan protrombinski čas, pozitiven direktni Coombsov test, trombocitemija
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost	anafilaktične/ anafilaktoidne reakcije (vključno s šokom)	

Organski sistem	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100	Redki ≥ 1/10.000 do < 1/1.000	Zelo redki (< 1/10.000)
Presnovne in prehranske motnje				hipokaliemija, zmanjšana vrednost glukoze v krvi, zmanjšana vrednost albumina v krvi, zmanjšana vrednost skupnih proteinov v krvi
Bolezni živčevja		glavobol, nespečnost		
Žilne bolezni		hipotenzija, tromboflebitis, flebitis	zardevanje	
Bolezni prebavil	driska, bruhanje, navzeja	zlatenica, stomatitis, obstipacija, dispepsija	psevdo-membranski kolitis, bolečine v trebuhu	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišana vrednost alanin-aminotransferaze, zvišana vrednost aspartat-aminotransferaze	hepatitis, zvišana vrednost bilirubina v krvi, zvišana vrednost alkalne fosfataze v krvi, zvišana vrednost gamaglutamil-transferaze	
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj, vključno z makulo-papuloznim izpuščajem	urtikarija, srbenje	multiformni eritem, bulozni dermatitis, eksantem	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			artralgija, mialgija	
Bolezni sečil		zvišana vrednost kreatinina v krvi	odpoved ledvic, tubulo-intersticijski nefritis	zvišana vrednost sečnine v krvi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		zvišana telesna temperatura, reakcija na mestu injiciranja	mrzlica	

Pri bolnikih s cistično fibrozo je bilo zdravljenje s piperacilinom povezano z večjo pojavnostjo zvišane telesne temperature in izpuščaja.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o primerih prevelikega odmerjanja piperacilina / tazobaktama. O večini neželenih dogodkov, ki so se pojavili po uporabi prevelikega odmerka, vključno s siljenjem na bruhanje, bruhanjem in drisko, so poročali tudi pri uporabi priporočenih odmerkov. Pri intravenski uporabi odmerkov, večjih od priporočenih, se pri bolniku lahko pojavi nevromuskularna vzdražljivost ali konvulzije (še posebej pri bolnikih z odpovedjo ledvic).

Zdravljenje

V primeru aplikacije prevelikega odmerka je treba zdravljenje s piperacilinom / tazobaktamom preiniti. Specifični antidot ni znan.

Uvesti je treba podporno in simptomatsko zdravljenje, v skladu s kliničnimi znaki pri bolniku.

Prekomerne koncentracije piperacilina ali tazobaktama se lahko zmanjša s hemodializo (glejte poglavje 4.4).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, Kombinacije penicilinov z zaviralci laktamaz beta; Oznaka ATC: J01CR05

Mehanizem delovanja

Piperacilin je širokospektralni pilsintetični penicilin, ki deluje baktericidno tako, da zavira sintezo septuma in celične stene.

Tazobaktam je betalaktam, ki je strukturno podoben penicilinom. Je zaviralec številnih laktamaz beta, ki pogosto povzročajo odpornost proti penicilinom in cefalosporinom, vendar pa ne zavira encimov AmpC ali metalo-beta-laktamaz. Tazobaktam razširi antibiotični spekter piperacilina na številne bakterije, ki izločajo laktamaze beta in so tako odporne proti piperacilinu samemu.

Povezava med farmakokinetiko / farmakodinamiko

Glavna farmakodinamična determinanta učinkovitosti piperacilina je čas nad minimalno inhibitorno koncentracijo ($t > \text{MIK}$).

Mehanizem odpornosti

Dva glavna mehanizma odpornosti proti piperacilinu / tazobaktamu sta:

- Inaktivacija piperacilinske komponente z laktamazami beta, ki jih tazobaktam ne zavira: laktamaze beta molekulskega razreda B, C in D. Poleg tega tazobaktam ne zagotavlja zaščite proti laktamazam beta z razširjenim spektrom delovanja (ESBLs; "extended-spectrum beta-lactamases") encimskih skupin iz molekulskega razreda A in D.
- Sprememba penicilin vezočih proteinov (PBPs; "penicillin-binding proteins"), kar posledično zmanjša afiniteto piperacilina za tarčno molekulo v bakteriji.

Razen tega pa lahko odpornost bakterij proti piperacilinu /tazobaktamu povzročijo ali k njej prispevajo tudi spremembe v prepustnosti bakterijske membrane ali ekspresija izlivnih črpalk za več snovi ("multi-drug efflux pumps"), še posebej pri po Gramu negativnih bakterijah.

Mejne vrednosti

EUCAST klinične mejne vrednosti MIK za piperacilin / tazobaktam (2009-12-02, v 1). Za namene testiranja občutljivosti, koncentracija tazobaktama je fiksna pri 4 mg/l

Patogen	Vrstno specifične mejne vrednosti (S≤/R>)
<i>Enterobacteriaceae</i>	8/16
<i>Pseudomonas</i>	16/16
Po Gramu negativni in po Gramu pozitivni anaerobi	8/16
Vrstno nespecifične mejne vrednosti	4/16

Na občutljivost streptokokov se sklepa iz občutljivosti za penicilin.

Na občutljivost stafilokokov se sklepa iz občutljivosti za oksacilin.

Občutljivost

Razširjenost pridobljene odpornosti lahko pri določenih vrstah geografsko in časovno variira, zato je priporočljivo pridobiti lokalne podatke o odpornosti bakterij, še posebej pri zdravljenju hudih okužb. Če je lokalna razširjenost odpornosti takšna, da bi bila uporaba zdravila pri vsaj nekaterih vrstah okužb vprašljiva, je treba pridobiti mnenje ustreznega strokovnjaka.

Skupine relevantnih vrst mikroorganizmov glede na občutljivost za piperacilin / tazobaktam
VRSTE, KI SO OBIČAJNO OBČUTLJIVE
<u>Aerobni, po Gramu pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , občutljiv za meticilin [†] <i>Staphylococcus</i> spp., koagulazno negativni, občutljivi za meticilin <i>Streptococcus pyogenes</i> Streptokoki skupine B
<u>Aerobni, po Gramu negativni mikroorganizmi</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Anaerobni, po Gramu pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Clostridium</i> spp. <i>Eubacterium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.
<u>Anaerobni, po Gramu negativni mikroorganizmi</u> Skupina <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Porphyromonas</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.

VRSTE PRI KATERIH JE PRIDOBLENA ODPORNOST LAHKO PROBLEM
<u>Aerobni, po Gramu pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecium</i> ^{§,+}
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Skupina <i>Streptococcus viridans</i>
<u>Aerobni, po Gramu negativni mikroorganizmi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> [§] <i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> spp. <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia</i> spp.
NARAVNO ODPORNI MIKROORGANIZMI
<u>Aerobni, po Gramu pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Aerobni, po Gramu negativni mikroorganizmi</u> <i>Legionella</i> spp.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^{+,§}
<u>Drugi mikroorganizmi</u> <i>Chlamydophilia pneumonia</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i>
[§] Vrste, ki so naravno zmerno občutljive. ⁺ Vrste za katere je bil opažen visok delež odpornosti (več kot 50 %) v/na enem ali več področij/držav/regij v EU. [‡] Vsi proti meticilinu odporni stafilokoki so odporni tudi proti kombinaciji piperacilin-tazobaktam.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po aplikaciji odmerka 4 g / 0,5 g v obliki 30-minutne intravenske infuzije je največja koncentracija piperacilina 298 µg/ml, največja koncentracija tazobaktama pa 34 µg/ml.

Porazdelitev

Vezava obeh, piperacilina in tazobaktama, na plazemske proteine je približno 30-odstotna. Piperacilin in tazobaktam pri vezavi na proteine ne vplivata drug na drugega. Vezava presnovka tazobaktama na proteine je malenkostna.

Porazdelitev piperacilina / tazobaktama v tkiva in telesne tekočine, vključno s črevesno sluznico, z žolčnikom, s pljuči, z žolčem in s kostmi, je obsežna. Srednje tkivne koncentracije se običajno gibljejo v razponu od 50 do 100 % plazemske koncentracije. Pri bolnikih brez vnetja možganske ovojnice je porazdelitev v cerebrospinalno tekočino majhna, kot pri drugih penicilinih.

Presnova

Piperacilin se presnovi v mikrobiološko manj aktiven desetil presnovek. Tazobaktam se presnovi v en sam presnovek, ki pa je mikrobiološko neaktiven.

Izločanje

Piperacilin in tazobaktam se izločata preko ledvic z glomerulno filtracijo in s tubulno sekrecijo.

Piperacilin se izloča hitro v nespremenjeni obliki, pri čemer je v urinu mogoče zaslediti 68 % apliciranega odmerka. Tazobaktam in njegov presnovek se izločata predvsem z ledvično ekskrecijo, pri čemer se 80 % apliciranega odmerka izloči v nespremenjeni obliki, preostanek pa v obliki edinega presnovka. Piperacilin, tazobaktam in desetil piperacilin se izločajo tudi z žolčem.

Pri zdravih osebah se je po uporabi enkratnega ali ponavljajočih se odmerkov piperacilina / tazobaktama plazemski razpolovni čas piperacilina in tazobaktama gibal v razponu od 0,7 do 1,2 ure. Na dolžino razpolovnega časa ni vplivala niti velikost odmerka niti trajanje infuzije. Z zmanjšanjem ledvičnega očistka se podaljša razpolovni čas izločanja tako piperacilina kot tazobaktama.

Tazobaktam nima pomembnega vpliva na farmakokinetiko piperacilina, kaže pa, da piperacilin malenkostno zmanjša očistek tazobaktama.

Posebne skupine bolnikov

V primerjavi z zdravimi osebami je pri bolnikih z jetrno cirozo razpolovni čas piperacilina daljši za približno 25 %, razpolovni čas tazobaktama pa za približno 18 %.

Z zmanjšanjem kreatininskega očistka se razpolovni čas piperacilina in tazobaktama daljša. V primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic je pri bolnikih s kreatininskim očistkom, manjšim od 20 ml/min, razpolovni čas piperacilina daljši za dvakrat, razpolovni čas tazobaktama pa za štirikrat.

Pri hemodializi se odstrani od 30 % do 50 % piperacilina / tazobaktama, dodatnih 5 % odmerka tazobaktama pa se odstrani v obliki presnovka tazobaktama. Pri peritonealni dializi se odstrani približno 6 % odmerka piperacilina in 21 % odmerka tazobaktama, pri čemer se do 18 % odmerka tazobaktama odstrani v obliki presnovka tazobaktama.

Pediatrična populacija

Pri populacijski PK analizi je bil ocenjen očistek pri bolnikih, starih od 9 mesecev do 12 let, primerljiv z očistkom pri odraslih, s populacijsko srednjo (SE) vrednostjo 5,64 (0,34) ml/min/kg. Pri pediatrični populaciji, stari od 2 do 9 mesecev, je očistek piperacilina ocenjen na 80 % te vrednosti. Populacijska srednja (SE) vrednost volumna porazdelitve piperacilina je 0,243 (0,011) l/kg in ni odvisna od starosti.

Starostniki

V primerjavi z mlajšimi osebami je pri starostnikih srednji razpolovni čas piperacilina daljši za 32 %, srednji razpolovni čas tazobaktama pa za 55 %. Ta razlika je lahko posledica starostno pogojenih sprememb v kreatininskem očistku.

Rasa

Pri zdravih prostovoljcih azijskega (n=9) in kavkazijskega porekla (n=9), ki so prejeli en odmerek 4 g / 0,5 g, niso opazili razlik v farmakokinetiki piperacilina ali tazobaktama.

5.3 *Predklinični podatki o varnosti*

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije kancerogenega potenciala s piperacilinom/tazobaktamom niso bile izvedene.

Študije vplivov piperacilina/tazobaktama na plodnost so pokazale, da se je po intraperitonealni aplikaciji pri podganah zmanjšalo število skotenih mladičev in povečalo število plodov z zakasnelo osifikacijo ter nepravilnostmi reber. Plodnost F1 generacije in embrionalni razvoj F2 generacij nista bila prizadeta.

Študije teratogenosti pri podganah niso pokazale teratogenih učinkov po intravenski aplikaciji. Pri podganah so pri odmerkih, ki so bili toksični za matere, opazili vpliv na embrionalni razvoj.

Pri podganah so po intraperitonealni aplikaciji poleg toksičnih učinkov za matere poročali tudi o vplivu na perinatalni in postnatalni razvoj (manjša telesna masa plodov, večja umrljivost mladičev in večji delež mrtvorojencev).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 *Seznam pomožnih snovi*

dinatrijev edetat (EDTA)
citronska kislina monohidrat

6.2 *Inkompatibilnosti*

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Če se zdravilo Tazocin uporablja skupaj z drugim antibiotikom (npr. aminoglikozidi), je treba zdravili aplicirati ločeno. Pri mešanju betalaktamskega antibiotika z aminoglikozidom lahko *in vitro* pride do znatne inaktivacije aminoglikozida.

Zdravila Tazocin se ne sme mešati z drugimi učinkovinami v injekcijski brizgi ali infuzijski steklenici, saj kompatibilnost ni bila dokazana.

Zaradi kemijske nestabilnosti se zdravila Tazocin ne sme uporabljati v raztopinah, ki vsebujejo le natrijev bikarbonat.

Zdravila Tazocin se ne sm dodajati krvnim pripravkom ali hidrolizatom albumina.

6.3 *Rok uporabnosti*

Zaprte vial: 3 leta

Rekonstituirana raztopina v viali

Dokazano je bilo, da je raztopina po rekonstituciji z enim od kompatibilnih vehiklov (glejte poglavje 6.6) kemijsko in fizikalno stabilna do 24 ur, če se jo shranjuje pri temperaturi do 25 °C, in 48 ur, če se jo shranjuje v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Razredčena raztopina za infundiranje

Dokazano je bilo, da je rekonstituirana raztopina po nadaljnjem redčenju z enim od kompatibilnih vehiklov v priporočenem volumnu (glejte poglavje 6.6) kemijsko in fizikalno stabilna do 24 ur, če se jo shranjuje pri temperaturi do 25 °C, in 48 ur, če se jo shranjuje v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Z mikrobiološkega stališča je treba rekonstituirano in razredčeno raztopino uporabiti takoj. Če se raztopine ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Raztopine, pripravljene za uporabo, se običajno ne sme shranjevati dlje kot 12 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če sta bila rekonstitucija in redčenje opravljena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zaprte vial: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega in raztopljenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

30-ml viala iz stekla tipa I z zamaškom iz bromobutilne gume in dvižno zaporko.

70-ml viala iz stekla tipa I z zamaškom iz bromobutilne gume in dvižno zaporko.

Velikosti pakiranja: 1, 5, 10, 12 ali 25 vial v škatli.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Rekonstitucijo in redčenje zdravila morate izvesti v aseptičnih pogojih. Pred aplikacijo morate pripravljeno raztopino vizualno pregledati glede prisotnosti trdnih delcev in spremembe barve. Raztopino lahko aplicirate le, če v njej ni vidnih trdnih delcev.

Intravenska uporaba

Vsebinsko ene vial morate rekonstituirati z volumnom vehikla, ki je naveden v spodnji tabeli. Rekonstitucijo morate opraviti z enim od kompatibilnih vehiklov za rekonstitucijo. Vialo vrtite, dokler se prašek ne raztopi. Pri neprestanem vrtenju se prašek običajno popolnoma raztopi v 5 do 10 minutah (za podrobnosti o ravnanju z zdravilom glejte spodaj).

Vsebina viala	Volumen vehikla*, ki ga dodate v vialo
2 g / 0,25 g (2 g piperacilina in 0,25 g tazobaktama)	10 ml
4 g / 0,5 g (4 g piperacilina in 0,5 g tazobaktama)	20 ml

* Kompatibilni vehikli za rekonstitucijo:

- 0,9-odstotna (9 mg/ml) raztopina natrijevega klorida za injekcije
- sterilna voda za injekcije⁽¹⁾
- 5-odstotna raztopina glukoze

⁽¹⁾ Največji priporočeni volumen sterilne vode za injekcije je 50 ml na odmerke.

Rekonstituirano raztopino iz viala izvlecite z injekcijsko brizgo. Če ste rekonstitucijo opravili v skladu z navodili, izvlečena vsebina v injekcijski brizgi vsebuje navedeno količino piperacilina in tazobaktama.

Rekonstituirano raztopino lahko nadaljnje razredčite do želenega volumna (npr. 50 ml do 150 ml) z enim od naslednjih kompatibilnih vehiklov:

- 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injekcije
- 5-odstotno raztopino glukoze
- 6-odstotno raztopino dekstrana v 0,9-odstotni raztopini natrijevega klorida
- Raztopino Ringerjevega laktata
- Hartmanovo raztopino
- Ringerjevim acetatom
- Ringerjevim acetatom/malatom

Sočasna uporaba z aminoglikozidi

Ker betalaktamski antibiotiki *in vitro* inaktivirajo aminoglikozide, je treba zdravilo Tazocin in aminoglikozidni antibiotik aplicirati ločeno. Če je indicirano sočasno zdravljenje z aminoglikozidom, je treba zdravilo Tazocin in aminoglikozidni antibiotik rekonstituirati in razredčiti ločeno.

V okoliščinah, ko je priporočljiva sočasna uporaba, je zdravilo Tazocin za sočasno uporabo preko Y-mesta na infuzijskem setu kompatibilno le z naslednjimi aminoglikozidi ter le v naslednjih pogojih:

Aminoglikozid	Odmerek zdravila Tazocin	Zdravilo Tazocin volumen vehikla (ml)	Razpon koncentracije aminoglikozida* (mg/ml)	Sprejemljiv vehikel
Amikacin	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	1,75 – 7,5	0,9-odstotna raztopina natrijevega klorida ali 5-odstotna raztopina glukoze
Gentamicin	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	0,7 – 3,32	0,9-odstotna raztopina natrijevega klorida ali 5-odstotna raztopina glukoze

* Odmerek aminoglikozidnega antibiotika je treba določiti na osnovi bolnikove telesne mase, stanja okužbe (huda ali življenjsko nevarna) in delovanja ledvic (kreatininski očistek).

Kompatibilnost med zdravilom Tazocin in drugimi aminoglikozidnimi antibiotiki ni bila dokazana. Le koncentracije in vehikli za amikacin in gentamicin z odmerkom zdravila Tazocin, ki so navedeni v zgornji tabeli, so dokazano kompatibilni za sočasno uporabo preko Y-mesta na infuzijskem setu. Pri sočasni uporabi aminoglikozida in zdravila Tazocin preko Y-mesta na infuzijskem setu na kakršenkoli drugačen način, ki ni naveden zgoraj, lahko zdravilo Tazocin povzroči inaktivacijo aminoglikozidnega antibiotika.

Za inkompatibilnosti glejte poglavje 6.2.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Le za enkratno uporabo. Neuporabljeno raztopino morate zavreči.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Pfizer Europe MA EEIG
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 02.06.2000
Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 11.06.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI IN STIČNI OVOJNINI**ŠKATLA IN VIALA****1. IME ZDRAVILA**

Tazocin 2 g / 0,25 g prašek za raztopino za infundiranje

Tazocin 4 g / 0,5 g prašek za raztopino za infundiranje

piperacilin / tazobaktam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje: 2 g piperacilina (v obliki natrijeve soli) in 0,25 g tazobaktama (v obliki natrijeve soli).

Ena viala vsebuje: 4 g piperacilina (v obliki natrijeve soli) in 0,5 g tazobaktama (v obliki natrijeve soli).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

dinatrijev edetat in monohidrat citronske kisline

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala s praškom za raztopino za infundiranje.

5 x 1 viala s praškom za raztopino za infundiranje.

10 x 1 viala s praškom za raztopino za infundiranje.

12 x 1 viala s praškom za raztopino za infundiranje.

25 x 1 viala s praškom za raztopino za infundiranje.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo po rekonstituciji in redčenju.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zaprte vial: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Europe MA EEIG
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Tazocin 2 g / 0,25 g prašek za raztopino za infundiranje
Tazocin 4 g / 0,5 g prašek za raztopino za infundiranje
piperacilin / tazobaktam

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo TAZOCIN in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo TAZOCIN
3. Kako uporabljati zdravilo TAZOCIN
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila TAZOCIN
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO TAZOCIN IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Piperacilin spada v skupino zdravil, imenovano "širokospektralni penicilinski antibiotiki". Piperacilin deluje tako, da ubija številne vrste bakterij (baktericidno delovanje). Tazobaktam preprečuje, da bi določene bakterije postale odporne proti delovanju piperacilina. Pri sočasni uporabi piperacilina in tazobaktama tako dosežemo baktericidno delovanje proti več vrstam bakterij.

Zdravilo TAZOCIN uporabljamo pri odraslih in mladostnikih za zdravljenje bakterijskih okužb, kot so okužbe spodnjih dihalnih poti (pljuč), sečil (ledvic in sečnega mehurja), trebuha, kože ali krvi. Zdravilo TAZOCIN uporabljamo za zdravljenje bakterijskih okužb pri bolnikih, ki imajo znižano koncentracijo belih krvnih celic (kar pomeni zmanjšano odpornost proti okužbam).

Zdravilo TAZOCIN uporabljamo pri otrocih, starih od 2 do 12 let, za zdravljenje bakterijskih okužb v trebušni votlini, kot so bakterijsko vnetje slepiča, vnetje trebušne mrene in okužb žolčnika. Zdravilo TAZOCIN uporabljamo za zdravljenje bakterijskih okužb pri bolnikih, ki jih spremlja nizko število belih krvnih celic (kar pomeni zmanjšano odpornost proti okužbam).

V primeru nekaterih hudih okužb lahko zdravnik uporabo zdravila TAZOCIN predpiše v kombinaciji z drugimi antibiotiki.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE PREJELI ZDRAVILO TAZOCIN

Ne uporabljajte zdravila TAZOCIN

- če ste alergični (preobčutljivi) na piperacilin, tazobaktam ali katerikoli sestavino zdravila TAZOCIN.
- če ste alergični (preobčutljivi) na antibiotike iz skupine penicilinov, cefalosporinov ali druge zaviralce laktamaz beta. V tem primeru obstaja možnost, da ste alergični tudi na zdravilo TAZOCIN.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila TAZOCIN

- če imate alergije. Če ste alergični na več stvari, morate o tem obvestiti svojega zdravnika ali drugo zdravstveno osebo, preden prvič prejmete to zdravilo.
- če imate drisko že pred uvedbo zdravljenja s tem zdravilom, ali če se driska pojavi med ali po koncu zdravljenja s tem zdravilom. V primeru pojava driske morate o tem nemudoma obvestiti svojega zdravnika ali drugo zdravstveno osebo. Ne jemljite nobenih zdravil proti driski, ne da bi se o tem najprej posvetovali s svojim zdravnikom.
- če imate nizke vrednosti kalija v krvi. Pred uvedbo zdravljenja s tem zdravilom bo zdravnik morda opravil preiskave delovanja ledvic in med zdravljenjem nato redno opravljal krvne preiskave.
- če imate bolezen ledvic ali jeter ali se zdravite s hemodializo. Pred uvedbo zdravljenja s tem zdravilom bo zdravnik morda opravil preiskave delovanja ledvic in med zdravljenjem nato redno opravljal krvne preiskave.
- če se zdravite z nekaterimi zdravili (imenovani antikoagulanti), ki preprečujejo nastanek krvnih strdkov (glejte tudi poglavje **Uporaba drugih zdravil** v tem navodilu), ali če se med zdravljenjem s tem zdravilom pojavi kakršnakoli nepričakovana krvavitev. V tem primeru morate o tem nemudoma obvestiti svojega zdravnika ali drugo zdravstveno osebo.
- če se med zdravljenjem s tem zdravilom pojavijo krči. V tem primeru morate o tem obvestiti svojega zdravnika ali drugo zdravstveno osebo.
- če menite, da se je pojavila nova okužba, ali da se je že obstoječa okužba poslabšala. V tem primeru morate o tem obvestiti svojega zdravnika ali drugo zdravstveno osebo.

Otroci, mlajši od 2 let

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba kombinacije piperacilin / tazobaktam pri otrocih, mlajših od 2 let, ni priporočljiva.

Uporaba drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. Nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje piperacilina in tazobaktama.

Takšna zdravila so:

- zdravilo za zdravljenje protina (probenecid). To zdravilo lahko podaljša čas izločanja piperacilina in tazobaktama iz telesa.
- zdravila za preprečevanje nastanka krvnih strdkov (redčenje krvi) ali zdravljenje krvnih strdkov (npr. heparin, varfarin ali acetilsalicilna kislina).
- zdravila za sproščanje mišic med kirurškim posegom. Če imate predviden kirurški poseg v splošni anesteziji, o tem obvestite svojega zdravnika.
- metotreksat (zdravilo, ki ga uporabljamo za zdravljenje raka, artritisa ali luskavice). Piperacilin in tazobaktam lahko podaljšata čas izločanja metotreksata iz telesa.
- zdravila, ki zmanjšujejo vrednosti kalija v krvi (npr. zdravila, ki pospešujejo izločanje seča ali nekatera zdravila za zdravljenje raka).
- zdravila, ki vsebujejo druge antibiotike, kot sta tobramicin ali gentamicin. Obvestite svojega zdravnika, če imate okvaro ledvic.

Vplivi na rezultate laboratorijskih preiskav

Če morate opraviti laboratorijske preiskave krvi ali urina, zdravniku ali laboratorijskemu osebju povejte, da se zdravite z zdravilom TAZOCIN.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, mislite, da ste noseči ali nameravate zanositi, o tem pred začetkom zdravljenja s tem zdravilom obvestite svojega zdravnika ali drugo zdravstveno osebo. Zdravnik bo presodil, če je zdravljenje z zdravilom TAZOCIN v tem primeru za vas primerno.

Piperacilin in tazobaktam lahko preideta na otroka v maternici ali preko materinega mleka. Če dojite, bo zdravnik presodil, če je zdravljenje z zdravilom TAZOCIN za vas primerno.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Vpliv zdravila TAZOCIN na sposobnost upravljanja vozil in strojev ni pričakovan.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila TAZOCIN

Zdravilo TAZOCIN 2 g / 0,25 g vsebuje 5,58 mmol (128 mg) natrija.

Zdravilo TAZOCIN 4 g / 0,5 g vsebuje 11,16 mmol (256 mg) natrija.

To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z omejenim vnosom natrija.

3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO TAZOCIN

Zdravilo vam bo apliciral zdravnik ali drugo zdravstveno osebje v obliki 30-minutne kapljične infuzije v veno. Odmerek zdravila, ki ga boste prejeli, je odvisen od vrste okužbe, starosti in morebitnih težav z ledvicami.

Odrasli in mladostniki, stari 12 let in starejši

Običajni odmerek je 4 g piperacilina in 0,5 g tazobaktama na vsakih 6 do 8 ur v žilo (neposredno v krvni obtok).

Otroci, stari od 2 do 12 let

Običajni odmerek pri otrocih z okužbo trebuha je 100 mg piperacilina in 12,5 mg tazobaktama na kg telesne mase vsakih 8 ur v žilo (neposredno v krvni obok). Običajni odmerek pri otrocih z nizkim številom belih krvnih celic je 80 mg piperacilina in 10 mg tazobaktama na kg telesne mase vsakih 6 ur v žilo (neposredno v krvni obtok).

Zdravnik bo odmerek preračunal glede na telesno maso otroka, vendar pa dnevni odmerek ne sme preseči 4 g / 0,5 g zdravila TAZOCIN.

Zdravljenje z zdravilom TAZOCIN bo trajalo dokler znaki okužbe ne bodo popolnoma izzveneli (od 5 do 14 dni).

Bolniki z okvaro ledvic

Zdravnik bo morda zmanjšal odmerek zdravila TAZOCIN ali podaljšal čas med aplikacijo posameznih odmerkov. Zdravnik lahko tudi opravi preiskave krvi in tako preveri, če je zdravljenje s predpisanim odmerkom primerno, še posebej, če bo zdravljenje s tem zdravilom trajalo daljši čas.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila TAZOCIN, kot bi smeli

Ker vam bo zdravilo TAZOCIN apliciral zdravnik ali drugo zdravstveno osebje, je verjetnost, da boste prejeli prevelik odmerek zdravila, majhna. Če pa se kljub temu pojavijo neželeni učinki, kot so krči, ali menite, da ste prejeli prevelik odmerek, o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika.

Če niste prejeli predvidenega odmerka zdravila TAZOCIN

Če menite, da niste prejeli predvidenega odmerka zdravila TAZOCIN, o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika ali drugo zdravstveno osebje.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali drugim zdravstvenim osebjem.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo TAZOCIN neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali drugo zdravstveno osebo.

Resni neželeni učinki zdravila TAZOCIN so:

- otekanje obraza, ustnic, jezika ali drugih delov telesa,
- zadihanost, sopenje ali oteženo dihanje,
- hud izpuščaj, srbenje kože ali koprivnica,
- rumeno obarvanje kože ali očesnih beločnic,
- okvare krvnih celic, ki se kažejo kot zadihanost, kadar tega ne pričakujemo, rdeče ali rjavo obarvanje urina, krvavitve iz nosu ali nastanek modric.

Če opazite katerikoli zgoraj navedeni neželeni učinek, takoj obiščite zdravnika. Za pogostnost nastanka teh neželenih učinkov, glejte informacije, ki so navedene spodaj.

Možni neželeni učinki so navedeni v skladu z naslednjimi kategorijami pogostnosti:

- pogosti: neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri 1 do 10 od 100 bolnikov
- občasni: neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri 1 do 10 od 1.000 bolnikov
- redki: neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri 1 do 10 od 10.000 bolnikov
- zelo redki: neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri manj kot 1 od 10.000 bolnikov

Pogosti neželeni učinki:

- driska, bruhanje, slabost,
- kožni izpuščaj.

Občasni neželeni učinki:

- kandidoza ustne sluznice (ustni oprh),
- (nenormalno) zmanjšanje števila belih krvnih celic (levkopenija, nevtropenija) in trombocitov (trombocitopenija),
- alergijska reakcija,
- glavobol, nespečnost,
- nizek krvni tlak, vnetje ven (občutek občutljivosti ali rdečina na prizadetem področju),
- zlatenica (rumeno obarvanje kože ali očesnih beločnic), vnetje ustne sluznice, zaprtost, slaba prebava, težave z želodcem,
- zvišane vrednosti nekaterih encimov v krvi (zvišanje vrednosti alanin-aminotransferaze, zvišanje vrednosti aspartat-aminotransferaze),
- srbenje, koprivnica,
- zvišanje vrednosti produkta mišične presnove v krvi (zvišana vrednost kreatinina),
- zvišana telesna temperatura, reakcija na mestu injiciranja,
- glivična okužba (superinfekcija s kandido).

Redki neželeni učinki:

- (nenormalno) zmanjšanje števila rdečih krvnih celic ali krvnega barvila / hemoglobina,
- (nenormalno) zmanjšanje števila rdečih krvnih celic zaradi prezgodnje razgradnje eritrocitov (hemolitična anemija), majhne pikčaste krvavitve (purpura), krvavitev iz nosu (epistaksa), podaljšan čas krvavitve, (nenormalno) zvišanje števila nekaterih belih krvnih celic (eozinofilija),
- huda alergijska reakcija (anafilaktična/anafilaktoidna reakcija, vključno s šokom).
- pordelost kože,
- določena oblika vnetja debelega črevesa (pseudomembranski kolitis), bolečina v trebuhu,

- vnetje jeter (hepatitis), zvišanje vrednosti produkta razgradnje krvnega pigmenta (bilirubina), zvišanje vrednosti nekaterih encimov v krvi (zvišanje vrednosti alkalne fosfataze v krvi, zvišanje vrednosti gamaglutamiltransferaze),
- kožne reakcije z rdečino in nastankom sprememb na koži (eksantem, multiformni eritem), kožne reakcije s pojavom mehurjev na koži (bulozni dermatitis),
- bolečina v sklepih in mišicah,
- slabo delovanje ledvic in težave z ledvicami,
- mrzlica / okorelost.

Zelo redki neželeni učinki:

- močno zmanjšanje števila belih krvnih celic s segmentiranimi jedri in specifičnimi zrcni v citoplazmi (agranulocitoza), močno zmanjšanje števila rdečih krvnih celic, belih krvnih celic in trombocitov (pancitopenija),
- podaljšan čas nastanka krvnega strdka (podaljšan parcialni tromboplastinski čas, podaljšan protrombinski čas), nenormalni laboratorijski testi (pozitiven direktni Coombsov test), zvišanje števila trombocitov v krvi (trombocitemija),
- zmanjšanje vrednosti kalija v krvi (hipokaliemija), zmanjšanje vrednosti krvnega sladkorja (glukoze), zmanjšanje vrednosti krvne beljakovine albumina, zmanjšanje vrednosti skupnih beljakovin v krvi,
- odstop zgornje plasti kože po celem telesu (toksična epidermalna nekroliza), huda alergijska reakcija s prizadetostjo celega telesa, pojavom izpuščajev po koži in sluznicah ter raznimi kožnimi izbruhi (Stevens-Johnsonov sindrom),
- zvišana vrednost dušika sečnine v krvi.

Pri bolnikih s cistično fibrozo je bilo zdravljenje s piperacilinom povezano z večjo pojavnostjo zvišane telesne temperature in izpuščaja.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA TAZOCIN

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila TAZOCIN ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali poleg oznake "EXP". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Zaprte vial: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Le za enkratno uporabo. Neporabljeno raztopino morate zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo TAZOCIN

- Zdravilni učinkovini sta piperacilin in tazobaktam.
Ena viala vsebuje 2 g piperacilina (v obliki natrijeve soli) in 0,25 g tazobaktama (v obliki natrijeve soli).
Ena viala vsebuje 4 g piperacilina (v obliki natrijeve soli) in 0,5 g tazobaktama (v obliki natrijeve soli).
- Pomožni snovi sta monohidrat citronske kisline in dinatrijev edetat.

Izgled zdravila TAZOCIN in vsebina pakiranja

Zdravilo TAZOCIN 2 g / 0,25 g je na voljo v obliki belega do sivobelega praška v viali.
Pakiranja po 1, 5, 10, 12 ali 25 vial.

Zdravilo TAZOCIN 4 g / 0,5 g je na voljo v obliki belega do sivobelega praška v viali.
Pakiranja po 1, 5, 10, 12 ali 25 vial.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Pfizer Europe MA EEIG

Ramsgate Road

Sandwich

Kent CT13 9NJ

Velika Britanija

Izdelovalec:

Wyeth Lederle SpA

Catania

Italija

Zdravilo je v državah članicah EGP pridobilo dovoljenje za promet z naslednjimi imeni:

Navodilo je bilo odobreno {MM/LLLL}.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za uporabo

Zdravilo TAZOCIN je treba aplicirati v obliki 30-minutne kapljične intravenske infuzije.

Intravenska uporaba

Vsebine ene viala morate rekonstituirati z volumnom vehikla, ki je naveden v spodnji tabeli.

Rekonstitucijo morate opraviti z enim od kompatibilnih vehiklov za rekonstitucijo. Vialo vrtite, dokler se prašek ne raztopi. Pri neprestanem vrtenju se prašek običajno popolnoma raztopi v 5 do 10 minutah (za podrobnosti o ravnanju z zdravilom glejte spodaj).

Vsebina viala	Volumen vehikla*, ki ga dodate v vialo
2 g / 0,25 g (2 g piperacilina in 0,25 g tazobaktama)	10 ml
4 g / 0,50 g (4 g piperacilina in 0,5 g tazobaktama)	20 ml

* Kompatibilni vehikli za rekonstitucijo:

- 0,9-odstotna (9 mg/ml) raztopina natrijevega klorida za injekcije
- sterilna voda za injekcije⁽¹⁾
- 5-odstotna raztopina glukoze

⁽¹⁾ Največji priporočeni volumen sterilne vode za injekcije je 50 ml na odmerek.

Rekonstituirano raztopino iz viala izvlecite z injekcijsko brizgo. Če ste rekonstitucijo opravili v skladu z navodili, izvlečena vsebina v injekcijski brizgi vsebuje navedeno količino piperacilina in tazobaktama.

Rekonstituirano raztopino lahko nadaljnje razredčite do želenega volumna (npr. 50 ml do 150 ml) z enim od naslednjih kompatibilnih vehiklov:

- 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injekcije
- 5-odstotno raztopino glukoze
- 6-odstotno raztopino dekstrana v 0,9-odstotni raztopini natrijevega klorida
- Raztopino Ringerjevega laktata
- Hartmanovo raztopino
- Ringerjevim acetatom
- Ringerjevim acetatom/malatom

Inkompatibilnosti

Če se zdravilo TAZOCIN uporablja skupaj z drugim antibiotikom (npr. aminoglikozidi), je treba zdravilo aplicirati ločeno. Pri mešanju betalaktamskega antibiotika z aminoglikozidom lahko *in vitro* pride do znatne inaktivacije aminoglikozida. Vendar pa je bilo dokazano, da sta amikacin in gentamicin *in vitro* v določenih vehiklih in pri specifičnih koncentracijah kompatibilna z zdravilom Tazocin (glejte **Sočasna uporaba zdravila TAZOCIN z aminoglikozidnimi antibiotiki** v nadaljevanju).

Zdravila TAZOCIN se ne sme mešati z drugimi učinkovinami v injekcijski brizgi ali infuzijski steklenici, saj kompatibilnost ni bila dokazana.

Zaradi kemijske nestabilnosti se zdravila TAZOCIN ne sme uporabljati v raztopinah, ki vsebujejo le natrijev bikarbonat.

Zdravilo TAZOCIN je kompatibilno z raztopino Ringerjevega laktata in za sočasno aplikacijo preko Y-mesta na infuzijskem setu.

Zdravila TAZOCIN se ne sme dodajati krvnim pripravkom ali hidrolizatom albumina.

Sočasna uporaba zdravila TAZOCIN z aminoglikozidnimi antibiotiki

Ker betalaktamski antibiotiki *in vitro* inaktivirajo aminoglikozide, je treba zdravilo TAZOCIN in aminoglikozidni antibiotik aplicirati ločeno. Če je indicirano sočasno zdravljenje z aminoglikozidom, je treba zdravilo TAZOCIN in aminoglikozidni antibiotik rekonstituirati in razredčiti ločeno.

V okoliščinah, ko je priporočljiva sočasna uporaba, je zdravilo TAZOCIN za sočasno uporabo preko Y-mesta na infuzijskem setu kompatibilno le z naslednjimi aminoglikozidi ter le v naslednjih pogojih:

Aminoglikozid	Odmerek zdravila TAZOCIN	Zdravilo TAZOCIN volumen vehikla (ml)	Razpon koncentracije aminoglikozida* (mg/ml)	Sprejemljiv vehikel
Amikacin	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	1,75 – 7,5	0,9-odstotna raztopina natrijevega klorida ali 5-odstotna raztopina glukoze
Gentamicin	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	0,7 – 3,32	0,9-odstotna raztopina natrijevega klorida ali 5-odstotna raztopina glukoze

* Odmerek aminoglikozidnega antibiotika je treba določiti na osnovi bolnikove telesne mase, stanja okužbe (huda ali življenjsko nevarna) in delovanja ledvic (kreatininski očistek).

Kompatibilnost med zdravilom TAZOCIN in drugimi aminoglikozidnimi antibiotiki ni bila dokazana. Le koncentracije in vehikli za amikacin in gentamicin z odmerkom zdravila TAZOCIN, ki so navedeni v zgornji tabeli, so dokazano kompatibilni za sočasno uporabo preko Y-mesta na infuzijskem setu. Pri sočasni uporabi aminoglikozida in zdravila TAZOCIN preko Y-mesta na infuzijskem setu na kakršenkoli drugačen način, ki ni naveden zgoraj, lahko zdravilo TAZOCIN povzroči inaktivacijo aminoglikozidnega antibiotika.