

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka produktu Tazocin 2 g + 0,25 g zawiera 130 mg sodu.

Każda fiolka produktu Tazocin 4 g + 0,5 g zawiera 261 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Biały lub prawie biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Dorośli i młodzież

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

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

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

Uwaga: Nie zaleca się stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu bakteriami wywołanej przez szczepy *E. coli* i *K. pneumoniae* (niewrażliwe na ceftriakson) wytwarzające β -laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL, ang. *extended-spectrum beta-lactamases*), patrz punkt 5.1.

Dzieci w wieku od 2 do 12 lat

- Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej.

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Dorośli i młodzież

Zakażenia

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

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

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

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

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

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci (w wieku od 2 do 12 lat)

Zakażenia

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

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

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

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

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

Stosowanie u dzieci w wieku poniżej 2 lat

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

Nie ma danych z kontrolowanych badań klinicznych.

Długość leczenia

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

Sposób podawania

Tazocin, 2 g + 0,25 g, oraz Tazocin, 4 g + 0,5 g, podaje się w infuzji dożylniej (trwającej ponad 30 minut).

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne, inne penicyliny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

Produkt leczniczy Tazocin może powodować ciężkie reakcje skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella), osutka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi oraz ostra uogólniona osutka krostkowa (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjenta wystąpi wysypka, należy go uważnie obserwować, a jeśli nastąpi jej zaostrzenie - przerwać podawanie leku.

Limfohistiocytoza hemofagocytarna (HLH): U pacjentów leczonych piperacyliną z tazobaktamem notowano przypadki HLH, często po leczeniu trwającym ponad 10 dni. Jest to zagrażający życiu zespół nieprawidłowej aktywacji immunologicznej, odznaczający się występowaniem takich klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych, jak nasilone zapalenie uogólnione (np. gorączka, hepatosplenomegalia, hipertriglicydemia, hipofibrynogenemia, duże stężenie ferrytyny w surowicy, cytopenia i hemofagocytoza). Jeśli u pacjenta wystąpią wczesne objawy nieprawidłowej aktywacji immunologicznej, należy niezwłocznie rozpocząć diagnozowanie. W razie ustalenia rozpoznania HLH należy przerwać leczenie piperacyliną z tazobaktamem.

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

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

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

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

Podobnie jak podczas stosowania innych penicylin, podczas podawania dużych dawek produktu mogą wystąpić powikłania neurologiczne w postaci drgawek (napady drgawek), zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.8).

Tazocin 2 g + 0,25 g

Produkt leczniczy zawiera 130 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 6,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Tazocin 4 g + 0,5 g

Produkt leczniczy zawiera 261 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 13% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

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

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na potencjalną toksyczność dla nerek (patrz punkt 4.8), piperacylinę z tazobaktamem należy stosować z ostrożnością, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub u pacjentów leczonych hemodializami. Należy dostosować wielkości dawek podawanych dożylnie oraz przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami do stopnia zaburzeń czynności nerek (patrz punkt 4.2).

W drugorzędowej analizie wykorzystującej dane z dużego, wieloośrodkowego, randomizowanego kontrolowanego badania, w której badano współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *glomerular filtration rate, GFR*) u ciężko chorych pacjentów po podaniu najczęściej stosowanych antybiotyków, stwierdzono, że w porównaniu z innymi antybiotykami, stosowanie piperacyliny z tazobaktamem wiązało się ze zmniejszeniem szybkości odwracalnej poprawy dla GFR. Na podstawie tej analizy wyciągnięto wniosek, że piperacylina z tazobaktamem była przyczyną opóźnienia regeneracji nerek u tych pacjentów.

Równoczesne podawanie piperacyliny i tazobaktamu razem z wankomycyną może wiązać się ze wzrostem częstości występowania ostrego uszkodzenia nerek (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie

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

Leki przeciwzakrzepowe

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

Metotreksat

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

Probenecyd

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

Aminoglikozydy

Piperacylina, podawana w monoterapii lub w skojarzeniu z tazobaktamem, nie spowodowała znaczącej zmiany farmakokinetyki tobramycyny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek ani u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Podawanie tobramycyny nie spowodowało znaczącej zmiany farmakokinetyki piperacyliny, tazobaktamu ani metabolitu M1. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek obserwowano unieczynnianie tobramycyny i gentamycyny przez piperacylinę.

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

Wankomycyna

Badania wykazały zwiększoną częstość występowania ostrego uszkodzenia nerek u pacjentów, którym jednocześnie podawano piperacyklinę i tazobaktam razem z wankomycyną w porównaniu do pacjentów otrzymujących samą wankomycynę (patrz punkt 4.4). W niektórych badaniach odnotowano, że interakcja ta była zależna od dawki wankomycyny.

Nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznych między piperacyliną z tazobaktamem a wankomycyną.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

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

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

Bezpośredni test Coombsa może być dodatni.

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym jest biegunka (występująca u 1 na 10 pacjentów). Do najbardziej ciężkich działań niepożądanych zalicza się rzekomobłoniaste zapalenie jelit i toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella), występujące u 1 do 10 na 10 000 pacjentów. Częstość występowania pancytopenii, wstrząsu anafilaktycznego i zespołu Stevensa-Johnsona nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

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

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zakażenia drożdżakami z rodzaju <i>Candida</i> *		rzekomobłoniaste zapalenie jelit	

Zaburzenia krwi i układu chłonnego		małopłytkowość, niedokrwistość*	leukopenia	agranulocytoza	pancytopenia*, neutropenia, niedokrwistość hemolityczna*, trombocytoza*, eozynofilia*
Zaburzenia układu immunologicznego					wstrząs anafilaktyczny*, wstrząs anafilaktyczny, reakcja anafilaktyczna*, reakcja anafilaktyczna*, nadwrażliwość*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			hipokaliemia		
Zaburzenia psychiczne		bezsenna			majaczenie*
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy	napady drgawek*		
Zaburzenia naczyniowe			niedociśnienie, zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył, uderzenia gorąca		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				krwawienie z nosa	eozynofilowe zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka	ból brzucha, wymioty, zaparcia, nudności, niestrawność		zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					zapalenie wątroby*, żółtaczką

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, świąd	rumień wielopostaciowy*, pokrzywka, wysypka plamisto-grudkowa*	toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella) *	zespół Stevensa-Johnsona*, złuszczące zapalenie skóry, osutka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. DRESS)*, ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP)*, pęcherzowe zapalenie skóry, płamica
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			ból stawów, ból mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					niewydolność nerek, kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		gorączka, reakcja w miejscu wstrzyknięcia	dreszcze		

Badania diagnostyczne		zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zmniejszenie stężenia białka całkowitego, zmniejszenie stężenia albumin we krwi, dodatni odczyn bezpośredni Coombsa, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, wydłużony czas częściowej tromboplastyny po aktywacji	zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, wydłużony czas protrombinowy		wydłużony czas krwawienia, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy
------------------------------	--	--	--	--	--

*Działania niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

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

Wpływ grupy antybiotyków beta-laktamowych

Antybiotyki beta-laktamowe, w tym piperacylina z tazobaktamem, mogą prowadzić do wystąpienia objawów encefalopatii i drgawek (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

Leczenie

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

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

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

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

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

Mechanizm oporności

Dwa główne mechanizmy powstawania oporności na piperacylinę z tazobaktamem to:

- unieczynnienie piperacyliny przez te beta-laktamazy, które nie ulegają zahamowaniu przez tazobaktam: beta-laktamazy z klasy molekularnej B, C i D; ponadto tazobaktam nie zapewnia ochrony przed beta-laktamazami o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL) w grupie enzymów z klasy molekularnej A i D;

- modyfikacja białek wiążących penicylinę (PBP), co powoduje zmniejszenie powinowactwa piperacyliny do docelowych elementów molekularnych u bakterii.

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

Wartości graniczne

Wartości graniczne minimalnego stężenia hamującego piperacyliny z tazobaktamem wg EUCAST (EUCAST, ang. *The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) (tabela wartości granicznych EUCAST, wersja 10.0, obowiązująca od 01.01.2020). Dla potrzeb badania wrażliwości stężenie tazobaktamu jest stałe i wynosi 4 mg/l.

Patogen	Wartości graniczne zależne od gatunku bakterii (S/R>), mg/l piperacyliny
<i>Enterobacterales</i> (dawniej <i>Enterobacteriaceae</i>)	8/16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	< 0,001/16 ¹
Rodzaj <i>Staphylococcus</i>	- ²
Rodzaj <i>Enterococcus</i>	- ³
<i>Streptococcus</i> grupy A, B, C i G	- ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	- ⁵
Grupa <i>Streptococcus viridans</i>	- ⁶
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25/0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	- ⁷
Bakterie beztlenowe Gram-dodanie (z wyjątkiem <i>Clostridioides difficile</i>)	8/16
Bakterie beztlenowe Gram-ujemne	8/16
Wartości graniczne (PK/PD) niezależne od gatunku bakterii	4/16

¹ Dla kilku antybiotyków komitet EUCAST wprowadził wartości graniczne, które klasyfikują szczepy typu dzikiego (drobnoustroje bez wykrywalnych fenotypowo nabytych mechanizmów oporności na dany lek) jako „wrażliwy, zwiększona ekspozycja (I)” zamiast „wrażliwy, standardowe dawkowanie (S)”. Wartości graniczne wrażliwości dla tych kombinacji drobnoustroj-lek wyszczególnione są jako ogólnie przyjęte wartości graniczne „wykraczające poza skalę”: S ≤ 0,001 mg/l.

² Większość gronkowców wytwarza penicylinazę, a niektóre z nich są odporne na metycylinę. Każdy z tych mechanizmów powoduje ich oporność na penicylinę benzylową, fenoksymetylopenicylinę, ampicylinę, amoksycylinę, piperacylinę i tikarcylinę. Gronkowce wykazujące wrażliwość na penicylinę benzylową i cefoksytynę mogą być opisywane jako wrażliwe na wszystkie penicyliny. Gronkowce wykazujące oporność na penicylinę benzylową, ale wrażliwe na cefoksytynę, są wrażliwe na połączenie penicylin z inhibitorami beta-laktamaz oraz penicyliny izoksazolilowe (oksacylinę, kloksacylinę, dikloksacylinę i flukloksacylinę) oraz nafcycylinę. W przypadku leków podawanych doustnie należy zapewnić wystarczającą ekspozycję w miejscu zakażenia. Gronkowce wykazujące oporność na cefoksytynę są odporne na wszystkie penicyliny.

Gronkowce *S. saprophyticus* wrażliwe na ampicylinę nie mają genu *mecA* i są wrażliwe na ampicylinę, amoksycylinę i piperacylinę (same lub w połączeniu z inhibitorem beta-laktamazy).

³ Wrażliwość na ampicylinę, amoksycylinę i piperacylinę (z inhibitorem beta-laktamazy lub bez niego) może być wnioskowana na podstawie wyników oznaczenia wrażliwości na ampicylinę. Oporność na ampicylinę występuje rzadko u *E. faecalis* (należy potwierdzić oznaczeniem wartości MIC), ale często u *E. faecium*.

⁴ Wrażliwość paciorkowców grupy A, B, C i G na penicyliny można wnioskować na podstawie oznaczenia wrażliwości na penicylinę benzylową z wyjątkiem fenoksymetylopenicyliny i penicylin izoksazolilowych w przypadku paciorkowców grupy B. Paciorkowce grup A, B, C i G nie wytwarzają beta-laktamazy. Dodanie inhibitora beta-laktamazy nie zwiększa korzyści klinicznej.

⁵ W celu wykluczenia obecności mechanizmów oporności na antybiotyki beta-laktamowe należy przeprowadzić badanie przesiewowe z zastosowaniem krążka z oksacyliną 1 µg lub wykonać oznaczenie wartości MIC penicyliny benzylowej. Jeżeli wynik badania przesiewowego będzie ujemny (strefa zahamowania wzrostu wokół krążka z oksacyliną ≥ 20 mm lub wartość MIC penicyliny benzylowej $\leq 0,06$ mg/l), wszystkie antybiotyki beta-laktamowe, dla których ustalono kliniczne wartości graniczne, w tym antybiotyki, dla których interpretację wyniku podano w „komentarzach”, mogą być opisywane jako wrażliwe bez przeprowadzania dalszych badań oprócz cefakloru, który, jeśli został podany na wyniku, powinien być opisywany jako „wrażliwy, zwiększona ekspozycja (I)”. *Streptococcus pneumoniae* nie wytwarzają beta-laktamazy. Dodanie inhibitora beta-laktamazy nie zwiększa korzyści klinicznej. Wrażliwość wnioskowana na podstawie oznaczenia wartości dla ampicyliny (MIC lub strefy zahamowania wzrostu wokół krążka).

⁶ W przypadku izolatów wrażliwych na penicylinę benzylową wrażliwość można wnioskować na podstawie oznaczenia wrażliwości na penicylinę benzylową lub ampicylinę. W przypadku izolatów opornych na penicylinę benzylową wrażliwość można wnioskować na podstawie oznaczenia wrażliwości na ampicylinę.

⁷ Wrażliwość można wnioskować na podstawie oznaczenia wrażliwości na amoksyycynę w połączeniu z kwasem klawulanowym.

Wrażliwość

Występowanie nabytej oporności poszczególnych gatunków może różnić się pod względem rozkładu geograficznego oraz zmieniać się w czasie. Szczególnie w leczeniu ciężkich zakażeń należy korzystać z lokalnych informacji na temat oporności. Należy zasięgnąć porady specjalisty w sytuacji, gdy lokalna oporność powoduje, że zasadność użycia danego środka w przynajmniej niektórych rodzajach zakażeń jest wątpliwa.

Pogrupowanie gatunków bakterii wg wrażliwości na piperacylinę z tazobaktamem
GATUNKI ZWYKLE WRAŻLIWE
<u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (wyłącznie izolaty wrażliwe na ampicylinę lub penicylinę) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (wyłącznie izolaty wrażliwe na metycylinę) Rodzaj <i>Staphylococcus</i> , koagulazo-ujemny (wyłącznie izolaty wrażliwe na metycylinę) <i>Streptococcus agalactiae</i> (paciorkowce grupy B) [†] <i>Streptococcus pyogenes</i> (paciorkowce grupy A) [†]
<u>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie</u> Rodzaj <i>Clostridium</i> Rodzaj <i>Eubacterium</i> Beztlenowe ziarniaki Gram-dodatnie ^{††}
<u>Bakterie beztlenowe Gram-ujemne</u> Grupa <i>Bacteroides fragilis</i> Rodzaj <i>Fusobacterium</i> Rodzaj <i>Porphyromonas</i> Rodzaj <i>Prevotella</i>

GATUNKI, WŚRÓD KTÓRYCH MOŻE WYSTĄPIĆ PROBLEM OPORNOŚCI NABYTEJ
<u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> [†] Grupa <i>Streptococcus viridans</i> [†]
<u>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> Rodzaj <i>Enterobacter</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia</i> ssp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Rodzaj <i>Serratia</i>
GATUNKI O OPORNOŚCI NATURALNEJ
<u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</u> <i>Burkholderia cepacia</i> Rodzaj <i>Legionella</i> <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Inne bakterie <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
[†] Paciorkowce nie są bakteriami wytwarzającymi beta-laktamazy; oporność tych drobnoustrojów wynika ze zmian w białkach wiążących penicylinę (PBP, ang. <i>penicillin-binding proteins</i>) i w związku z tym wrażliwe izolaty są wrażliwe na samą piperacylinę. Brak doniesień o oporności <i>S. pyogenes</i> na penicylinę. ^{††} w tym <i>Anaerococcus</i> , <i>Finexgoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> oraz <i>Peptostreptococcus</i> spp.

Badanie kliniczne Merino (zakażenia krwi wywołane przez szczepy bakterii wytwarzające ESBL)

W prospektywnym, randomizowanym, opublikowanym badaniu klinicznym typu *non-inferiority*, prowadzonym w grupach równoległych, nie wykazano *non-inferiority* dla leczenia celowanego (tj. opartego na wrażliwości potwierdzonej w warunkach *in vitro*) piperacyliną z tazobaktamem w porównaniu z leczeniem meropenemem, pod względem śmiertelności po 30 dniach, u dorosłych pacjentów z zakażeniami krwi wywołanymi przez szczepy *E. coli* lub *K. pneumoniae* niewrażliwe na ceftriakson.

Ogółem w grupie leczonej piperacyliną z tazobaktamem 23 ze 187 pacjentów (12,3%) osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy, jakim była śmiertelność po 30 dniach, w porównaniu z 7 ze 191 (3,7%) pacjentów zrandomizowanych do grupy leczonej meropenemem [różnica ryzyka: 8,6% (jednostronny 97,5% CI: od $-\infty$ do 14,5%); $p = 0,90$ dla *non-inferiority*. Różnica ta nie osiągnęła górnej granicy dla hipotezy *non-inferiority* wynoszącej 5%.

Wyniki leczenia były spójne w analizie populacji jaka zakończyła badanie zgodnie z protokołem, gdzie w grupie leczonej piperacyliną z tazobaktamem pierwszorzędowy punkt końcowy osiągnęło 18 ze 170 pacjentów (10,6%) w porównaniu z 7 ze 186 (3,8%) w grupie leczonej meropenemem [różnica ryzyka: 6,8% (jednostronny 97,5% CI: od $-\infty$ do 12,8%); $p = 0,76$ dla *non-inferiority*].

Ustąpienie objawów klinicznych i poprawa wyników mikrobiologicznych (drugorzędowe punkty końcowe) do 4. dnia wystąpiło u 121 ze 177 pacjentów (68,4%) w grupie leczonej piperacyliną z tazobaktamem i u 138 ze 185 (74,6%) w grupie leczonej meropenemem [różnica ryzyka: 6,2% (95% CI: od -15,5 do 3,1%); $p = 0,19$]. W przypadku drugorzędowych punktów końcowych testy statystyczne były dwustronne, a wartość $p < 0,05$ uznano za istotną.

W niniejszym badaniu stwierdzono dysproporcję pod względem śmiertelności między badanymi grupami. Przyjęto, że zgony w grupie leczonej piperacyliną z tazobaktamem były związane raczej z chorobami współistniejącymi, a nie z towarzyszącym zakażeniem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenia piperacyliny i tazobaktamu po podaniu dawki 4 g + 0,5 g w infuzji dożyłnej trwającej ponad 30 minut wynoszą odpowiednio 298 $\mu\text{g/ml}$ i 34 $\mu\text{g/ml}$.

Dystrybucja

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

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

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

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

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

Szczególne grupy pacjentów

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Rasa

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W badaniu oceniającym u szczurów wpływ na płodność i reprodukcję po podaniu dootrzewnowym tazobaktamu lub połączenia piperacyliny z tazobaktamem, notowano zmniejszenie wielkości miotu oraz zwiększenie liczby płodów z opóźnionym kostnieniem i zmianami w żebrach równocześnie z toksycznością dla matek. Płodność pokolenia F1 oraz rozwój embrionalny pokolenia F2 nie były zaburzone.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Edetynian sodu (EDTA)

Kwas cytrynowy jednowodny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

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

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

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

Nie dodawać produktu Tazocin do preparatów krwi ani hydrolizatów albumin.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka: 3 lata

Sporządzony roztwór w fiolce

Badania trwałości chemicznej i fizycznej potwierdzają, że roztwór można przechowywać do 12 godzin w lodówce w temperaturze 2-8°C, po rozpuszczeniu w jednym ze zgodnych rozpuszczalników (patrz punkt 6.6).

Rozcieńczony sporządzony roztwór, do infuzji

Jeśli rozcieńczony sporządzony roztwór został przygotowany z użyciem jednego ze zgodnych rozcieńczalników, do odpowiednich objętości (patrz punkt 6.6), zachowuje on trwałość chemiczną i fizyczną do 12 godzin, jeśli jest przechowywany w lodówce w temperaturze 2-8°C.

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tazocin, 2 g + 0,25 g

Fiolka o pojemności 30 ml ze szkła typu I z gumy bromobutyłowej oraz zamknięciem typu flip-off.

Tazocin, 4 g + 0,5 g

Fiolka o pojemności 70 ml ze szkła typu I z gumy bromobutyłowej oraz zamknięciem typu flip-off.

Wielkości opakowań: 1, 5, 10, 12, 25 lub 50 fiolek w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

Podanie dożylne

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

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

* Zgodne rozpuszczalniki stosowane do rozpuszczania:

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

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

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

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

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

Podawanie w skojarzeniu z aminoglikozydami

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

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

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

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

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

Niezgodności farmaceutyczne, patrz punkt 6.2.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tazocin, 2 g + 0,25 g: R/3720
Tazocin, 4 g + 0,5 g: R/3721

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 października 1995 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 października 2010 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03.12.2021