МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ТАЗОЦИН®

Регистрационный номер:

МНН или группировочное название: Пиперациллин+[Тазобактам]

Торговое название: Тазоцин®

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Состав на один флакон 2 г + 0,25 г

Активные вещества: пиперациллин натрия 2084,9 мг (в пересчете на пиперациллина моногидрат 2000,0 мг), тазобактам натрия 268,3 мг (в пересчете на тазобактам 250,0 мг); *вспомогательные вещества:* натрия цитрата дигидрат 110,22 мг (в пересчете на лимонную кислоту 72,0 мг), динатрия эдетата дигидрат 0,5 мг.

Состав на один флакон 4 г + 0,5 г

Активные вещества: пиперациллин натрия 4169,9 мг (в пересчете на пиперациллина моногидрат 4000,0 мг), тазобактам натрия 536,6 мг (в пересчете на тазобактам 500,0 мг); *вспомогательные вещества:* натрия цитрата дигидрат 220,43 мг (в пересчете на лимонную кислоту 144,0 мг), динатрия эдетата дигидрат 1,0 мг.

Описание: лиофилизированный порошок или пористая масса от практически белого до белого цвета.

Фармакологическая группа: антибиотик-пенициллин полусинтетический + бета-лактамаз ингибитор.

Код АТХ: J01CR05.

97395

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Механизм действия

Тазоцин® (стерильный пиперациллин и тазобактам) представляет собой антибактериальный комбинированный препарат, состоящий из полусинтетического антибиотика пиперациллина натрия и ингибитора ß-лактамазы тазобактама натрия, предназначенный для внутривенного введения. Таким образом, тазобактам и пиперациллин сочетают в себе свойства антибактериального препарата широкого спектра действия и ингибитора β-лактамазы.

Пиперациллин проявляет бактерицидную активность, которая является результатом ингибирования образования перегородки при делении клеток и синтеза клеточной стенки. Пиперациллин и другие β-лактамные антибиотики блокируют терминальную стадию транспептидации биосинтеза пептидогликанов клеточной стенки у чувствительных микроорганизмов посредством взаимодействия с пенициллинсвязывающими белками (ПСБ) – бактериальными ферментами, которые осуществляют данную реакцию. В экспериментах *in vitro* пиперациллин проявляет активность в отношении различных грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий. Пиперациллин обладает сниженной активностью в отношении бактерий, обладающих определенными ферментами семейства β-лактамаз, которые химически инактивируют пиперациллин и другие β-лактамные антибиотики. Тазобактам, который обладает собственной очень низкой антибактериальной активностью в связи с низкой аффинностью к ПСБ, способствует восстановлению или усилению действия пиперациллина в отношении многих резистентных микроорганизмов. Тазобактам является мощным ингибитором многих β-лактамаз класса А (пенициллиназ, цефалоспориназ и ферментов с расширенным спектром активности). Он обладает непостоянной активностью в отношении карбапенемаз класса А и β-лактамаз класса D. Тазобактам практически неактивен в отношении большинства цефалоспориназ класса С и металлобеталактамаз класса В.

Две особенности тазобактама и пиперациллина лежат в основе повышенной активности в отношении некоторых микроорганизмов, обладающих β-лактамазами, которые при их оценке в качестве ферментных препаратов в меньшей степени ингибировались тазобактамом и другими ингибиторами: тазобактам не индуцирует хромосомоопосредованную продукцию β-лактамаз в концентрации, которая достигается при использовании рекомендуемых режимов дозирования, а пиперациллин относительно устойчив к действию ряда β-лактамаз.

Так же как и другие β-лактамные антибиотики, пиперациллин в комбинации с тазобактамом или без такового демонстрирует зависимую во времени бактерицидную активность в отношении чувствительных микроорганизмов.

Механизмы развития резистентности:

Существует три основных механизма развития резистентности к β-лактамным антибактериальным препаратам: изменения целевых пенициллинсвязывающих белков (ПСБ), приводящие к снижению сродства к антибиотикам; разрушение антибиотиков бактериальными β-лактамазами, а также низкая внутриклеточная концентрация антибиотиков в связи со снижением их захвата либо активным транспортом антибиотиков из клеток.

У грамположительных бактерий основным механизмом резистентности к β-лактамным антибактериальным препаратам, в том числе к тазобактаму и пиперациллину, является изменение ПСБ. Этот механизм лежит в основе устойчивости к метициллину, развивающейся у стафилококков, и устойчивости к пенициллину у *Streptococcus pneumoniae*, а также у *Streptococcus* spp. группы *Viridans*. Резистентность, обусловленная изменениями ПСБ, также развивается у грамотрицательных штаммов со сложными питательными потребностями, таких как *Haemophilus influenzae* и *Neisseria gonorrhoeae*. Комбинация пиперациллина/тазобактама не активна в отношении штаммов, у которых резистентность к β-лактамным антибактериальным препаратам определяется изменениями ПСБ. Как было указано выше, существуют некоторые β-лактамазы, которые не ингибируются тазобактамом.

Спектр антибактериальной активности:

Комбинация тазобактама и пиперациллина продемонстрировала активность в отношении большинства штаммов перечисленных ниже микроорганизмов как в экспериментах *in vitro*, так и при клинических инфекциях, являющихся показаниями к применению.

Аэробные и факультативные анаэробные грамположительные микроорганизмы:

Staphylococcus aureus (только метициллин-чувствительные штаммы)

Аэробные и факультативные анаэробные грамотрицательные микроорганизмы:

Acinetobacter baumanii

Escherichia coli

Haemophilus influenzae (исключая β-лактамаза-негативные, ампициллин-резистентные штаммы)

Klebsiella pneumoniae

97395

Pseudomonas aeruginosa (применяется в комбинации с аминогликозидами, к которым чувствителен штамм)

Грамотрицательные анаэробы:
Группа Bacteroides fragilis (*B. fragilis, B. ovatus, B. thetaiotaomicron* и *B. vulgatus*)

В экспериментах *in vitro* были получены следующие данные, **однако их клиническая значимость неизвестна.**
Не менее чем в отношении 90 % следующих микроорганизмов минимальная подавляющая концентрация (МПК) *in vitro* менее или равна пороговому значению чувствительности к тазобактаму и пиперациллину. Однако безопасность и эффективность тазобактама и пиперациллина при применении с целью лечения клинических инфекций, вызванных данными бактериями, в адекватных и хорошо контролируемых исследованиях не установлена.

Аэробные и факультативные анаэробные грамположительные микроорганизмы:
Enterococcus faecalis (только ампициллин- или пенициллин-чувствительные штаммы)
Staphylococcus epidermidis (только метициллин-чувствительные штаммы)
Streptococcus agalactiae †
Streptococcus pneumoniae † (только пенициллин-чувствительные штаммы)
Streptococcus pyogenes †
Streptococcus spp. группа *Viridans* †

Аэробные и факультативные анаэробные грамотрицательные микроорганизмы:
Citrobacter koseri
Moraxella catarrhalis
Morganella morganii
Neisseria gonorrhoeae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Serratia marcescens
Providencia stuartii
Providencia rettgeri
Salmonella enterica

97395

Грамположительные анаэробы:

Clostridium perfringens

Грамотрицательные анаэробы:

Bacteroides distasonis

Prevotella melaninogenica

† Не продуцируют β-лактамазы и в связи с этим являются чувствительными только к пиперациллину.

Фармакокинетика

Распределение

Средние значения концентрации пиперациллина и тазобактама в плазме в равновесном состоянии представлены в таблицах 1 – 2. Максимальные концентрации пиперациллина и тазобактама в плазме достигаются сразу же после завершения внутривенного введения. Концентрация пиперациллина, введенного в комбинации с тазобактамом, сходна с таковой при введении пиперациллина в эквивалентной дозе в виде монотерапии.

Таблица 1

Значения равновесных концентраций в плазме у взрослых после пятиминутного внутривенного введения тазобактама и пиперациллина

Значения концентрации пиперациллина в плазме (мкг/мл)

Доза пиперациллина/тазобактама	5** мин	30 мин	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч
2 г/0,25 г	237	76	38	13	6	3
4 г/0,5 г	364	165	92	37	16	7

Значения концентрации тазобактама в плазме (мкг/мл)

Доза пиперациллина/тазобактама	5** мин	30 мин	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч
2 г/0,25 г	23,4	8,0	4,5	1,7	0,9	0,7
4 г/0,5 г	34,3	17,9	10,8	4,8	2,0	0,9

**Окончание 5 минутного введения

97395

Таблица 2

Значения равновесных концентраций в плазме у взрослых после тридцатиминутного внутривенного введения тазобактама и пиперациллина

Значения концентрации пиперациллина в плазме (мкг/мл)

Доза пиперациллина/тазобактама	30** мин	1 ч	1,5 ч	2 ч	3 ч	4 ч
2 г/0,25 г	134	57	29	17	5	2
4 г/0,5 г	298	141	87	47	16	7

Значения концентрации тазобактама в плазме (мкг/мл)

Доза пиперациллина/тазобактама	30** мин	1 ч	1,5 ч	2 ч	3 ч	4 ч
2 г/0,25 г	14,8	7,2	4,2	2,6	1,1	0,7
4 г/0,5 г	33,8	17,3	11,7	6,8	2,8	1,3

**Окончание 30 минутного введения

При увеличении дозы комбинации пиперациллин 2 г/тазобактам 0,25 г до 4 г/0,5 г, соответственно, наблюдается непропорциональное увеличение значений (приблизительно на 28 %) концентрации пиперациллина и тазобактама.

Связывание с белками как пиперациллина, так и тазобактама составляет приблизительно 30 %, при этом присутствие тазобактама не влияет на связывание пиперациллина, а присутствие пиперациллина - на связывание тазобактама.

Тазобактам и пиперациллин широко распределяются в тканях и жидкостях организма, в том числе, в слизистой оболочке кишечника, слизистой оболочке желчного пузыря, легких, желчи, женской репродуктивной системы (матке, яичниках и фаллопиевых трубах) и костях. Средние концентрации в тканях составляют от 50 до 100 % концентрации в плазме.

Данных о проникновении через гематоэнцефалический барьер нет.

Биотрансформация

В результате метаболизма пиперациллин превращается в обладающее низкой активностью дезэтиловое производное; тазобактам – в неактивный метаболит.

Выведение

Пиперациллин и тазобактам выводятся почками посредством клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Пиперациллин быстро выводится в неизмененном виде, 68 %

введенной дозы обнаруживается в моче. Тазобактам и его метаболиты быстро выводятся посредством почечной экскреции, 80 % введенной дозы обнаруживается в неизмененном виде, а оставшееся количество в виде метаболитов. Пиперациллин, тазобактам и дезэтилпиперациллин также экскретируются с желчью.

После введения однократной и повторных доз препарата Тазоцин® здоровым испытуемым период полувыведения пиперациллина и тазобактама из плазмы варьировал от 0,7 до 1,2 часов и не зависел от дозы препарата или продолжительности инфузии. При снижении клиренса креатинина период полувыведения пиперациллина и тазобактама удлиняется.

Тазобактам не влияет на фармакокинетику пиперациллина. Пиперациллин снижает скорость выведения тазобактама.

Нарушение функции почек

По мере снижения клиренса креатинина периоды полувыведения пиперациллина и тазобактама увеличиваются. При снижении клиренса креатинина ниже 20 мл/мин периоды полувыведения пиперациллина и тазобактама возрастают, соответственно, в 2 и 4 раза, по сравнению с таковыми у пациентов с нормальной функцией почек.

Во время гемодиализа выводится от 30 до 50 % пиперациллина и 5 % дозы тазобактама в форме метаболита. При проведении перитонеального диализа выводится, соответственно, около 6 и 21 % пиперациллина и тазобактама, причем 18 % тазобактама выводится в форме его метаболита.

Нарушение функции печени

Хотя у пациентов с нарушением функции печени периоды полувыведения пиперациллина и тазобактама увеличиваются (на 25 % и 18 %, соответственно), коррекции дозы не требуется.

Показания к применению

Тазоцин® применяется для лечения системных и/или местных бактериальных инфекций, вызванных чувствительными к тазобактаму и пиперациллину микроорганизмами.

Взрослые и дети старше 12 лет:

- *Инфекции нижних дыхательных путей;*
- *Инфекции мочевыводящих путей (осложненные и неосложненные);*
- *Интраабдоминальные инфекции;*
- *Инфекции кожи и мягких тканей;*
- *Септицемия;*
- *Гинекологические инфекции (включая эндометрит и аднексит в послеродовом периоде);*

- *Бактериальные инфекции у пациентов с нейтропенией (в комбинации с аминогликозидами);*
- *Инфекции костей и суставов;*
- *Смешанные инфекции (вызванные грамположительными/грамотрицательными аэробными и анаэробными микроорганизмами).*

Дети в возрасте от 2 до 12 лет:

- *Интраабдоминальные инфекции;*
- *Инфекции на фоне нейтропении (в комбинации с аминогликозидами).*

Противопоказания

Повышенная чувствительность к пиперациллину, тазобактаму, бета-лактамным препаратам (в том числе, к пенициллинам, цефалоспоринам), другим компонентам препарата или к ингибиторам бета-лактамаз.

Детский возраст до 2 лет.

С осторожностью

Тяжелые кровотечения (в том числе, в анамнезе), муковисцидоз (повышенный риск развития гипертермии и кожной сыпи), псевдомембранозный энтероколит, детский возраст, беременность, период лактации.

Почечная недостаточность (клиренса креатинина ниже 20 мл/мин).

Пациенты, находящиеся на гемодиализе.

Совместное применение высоких доз антикоагулянтов.

Гипокалиемия.

Применение при беременности и в период лактации

Беременность. Нет достаточных данных о применении комбинации тазобактама и пиперациллина или обоих активных веществ отдельно у беременных женщин. Пиперациллин и тазобактам проникают через плацентарный барьер. У беременных женщин препарат можно применять лишь в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превосходит возможный риск для плода.

Период лактации. Пиперациллин в низких концентрациях секретируется с грудным молоком; выделение тазобактама в молоко не изучено. В период лактации препарат можно применять лишь в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превосходит возможный риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, либо на время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Тазоцин® применяют внутривенно капельно в течение не менее 20-30 минут.

Дозы препарата и продолжительность лечения определяются тяжестью инфекционного процесса и динамикой клинических и бактериологических показателей.

Взрослые и дети старше 12 лет с нормальной функцией почек

Рекомендуемая суточная доза составляет 12 г пиперациллина/ 1,5 г тазобактама, которую разделяют для нескольких введений каждые 6-8 часов.

Общая суточная доза зависит от тяжести и локализации инфекции. Суточная доза может достигать 18 г пиперациллина/ 2,25 г тазобактама, которую разделяют для нескольких введений.

Дети в возрасте от 2 до 12 лет

При нейтропении:

У детей с нормальной функцией почек и массой тела менее 50 кг с лихорадкой, возникшей на фоне нейтропении, доза препарата Тазоцин® составляет 90 мг (80 мг пиперациллина/ 10 мг тазобактама) на килограмм массы тела, которую вводят каждые 6 часов в комбинации с соответствующей дозой аминогликозида.

У детей с массой тела более 50 кг препарат Тазоцин® дозируется как у взрослых, и его вводят в комбинации с соответствующей дозой аминогликозида.

При интраабдоминальной инфекции: у детей с массой тела до 40 кг и нормальной функцией почек рекомендуемая доза составляет 112,5 мг (100 мг пиперациллина/12,5 мг тазобактама) на килограмм массы тела каждые 8 часов.

У детей с массой тела более 40 кг и нормальной функцией почек применяют такую же дозу, как и у взрослых.

Продолжительность лечения составляет от 5 до 14 дней, с учетом того, что введение препарата продолжают в течение, по крайней мере, 48 часов после исчезновения клинических признаков инфекции.

Нарушение функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью или пациентам, находящимся на гемодиализе, дозу и частоту введения следует корректировать с учетом степени нарушения функции почек.

Рекомендуемые дозы препарата для взрослых и детей (масса тела > 50 кг) при почечной недостаточности

Клиренс креатинина (мл/мин)	Рекомендуемые дозы тазобактама и пиперациллина
> 40	Коррекции дозы не требуется
20-40	12 г/1,5 г/сутки 4 г/0,5 г через каждые 8 часов
< 20	8 г/1 г/сутки 4 г/0,5 г каждые 12 часов

Для пациентов, находящихся на гемодиализе, максимальная суточная доза составляет 8 г/1 г пиперациллина/тазобактама. Кроме того, поскольку при проведении гемодиализа за 4 часа выводится 30-50 % пиперациллина, следует применять одну дополнительную дозу 2 г/0,25 г пиперациллина/тазобактама после каждого сеанса диализа.

Дети 2-12 лет с почечной недостаточностью:

Фармакокинетика тазобактама и пиперациллина у детей с почечной недостаточностью не изучена. Данных о дозах препарата при сочетании почечной недостаточности и нейтропении нет. Для детей в возрасте 2-12 лет с почечной недостаточностью рекомендуется корректировать дозу препарата Тазоцин® следующим образом:

Рекомендуемые дозы препарата для детей (масса тела < 50 кг) при почечной недостаточности

Клиренс креатинина	Рекомендуемые дозы тазобактама и пиперациллина
> 50 мл/мин	112,5 мг/кг (100 мг пиперациллина /12,5 мг тазобактама) каждые 8 часов
≤ 50 мл/мин	78,75 мг/кг (70 мг пиперациллина /8,75 мг тазобактама) каждые 8 часов

Такое изменение дозы является лишь ориентировочным. Каждый пациент должен находиться под пристальным наблюдением для своевременного выявления признаков передозировки. Необходимо соответствующим образом корректировать дозу препарата и интервал между его введением.

Нарушение функции печени

Коррекции дозы при нарушении функции печени не требуется.

Пожилые пациенты

Коррекция дозы пожилым пациентам необходима только при наличии у них нарушения функции почек.

Рекомендации по приготовлению раствора

Тазоцин® применяется только для внутривенного введения!

Препарат растворяют в одном из указанных ниже растворителей в соответствии с указанными объемами. Флакон поворачивают круговыми движениями до полного растворения содержимого (при постоянном поворачивании обычно в течение 5 – 10 мин). Готовый раствор представляет собой бесцветную или светло-желтую жидкость.

Дозировка/флакон (пиперациллин/тазобактам)	Необходимый объем растворителя
2 г + 0,25 г	10 мл
4 г + 0,5 г	20 мл

Растворители, применяемые для растворения препарата, совместимые с препаратом Тазоцин®:

0,9 % раствор натрия хлорида;

стерильная вода для инъекций;

5 % раствор декстрозы;

Затем приготовленный раствор должен быть разведен до нужного для внутривенного введения объема (например, от 50 мл до 150 мл) одним из перечисленных ниже совместимых растворителей:

0,9 % раствор натрия хлорида;

стерильная вода для инъекций (максимально рекомендованный объем – 50 мл);

5 % раствор декстрозы;

6 % солевой раствор декстрана;

раствор Хартмана;

Рингера ацетат;

Рингера ацетат/малат;

раствор Рингера лактат.

Приготовленный раствор следует использовать в течение 24 ч после приготовления при хранении при температуре не выше 25 °С или в течение 48 ч при хранении при температуре от 2 до 8 °С.

Побочное действие

В таблице перечислены побочные эффекты, классифицированные по частоте в соответствии с категориями CIOMS (Совет международных медицинских научных организаций):

Очень часто: ≥ 10 %

Часто: ≥ 1 % и < 10 %

Нечасто: ≥ 0,1 % и < 1 %

Редко: ≥ 0,01 % и < 0,1 %

Очень редко: < 0,01 %

Частота неизвестна: невозможно оценить частоту встречаемости явления.

Суперинфекции	Часто	Кандидоз*
	Редко	Псевдомембранозный колит
Органы кроветворения	Часто	Тромбоцитопения, анемия*
	Нечасто	Лейкопения
	Редко	Агранулоцитоз
	Частота неизвестна	Панцитопения*, нейтропения, гемолитическая анемия*, эозинофилия*, тромбоцитоз*
Иммунная система	Частота неизвестна	Анафилактоидный шок*, анафилактический шок*, анафилактоидная реакция*, анафилактическая реакция*, гиперчувствительность*
Обмен веществ	Нечасто	Гипокалиемия
Нарушения психики	Часто	Бессонница
Нервная система	Часто	Головная боль
	Редко	Судороги
Сердечно-сосудистая система	Нечасто	Снижение артериального давления, флебит, тромбофлебит, «приливы» крови к коже лица
Дыхательная система, органы грудной клетки и средостения	Редко	носовое кровотечение
	Частота неизвестна	Эозинофильная пневмония
Желудочно-кишечный тракт	Очень часто	Диарея

	Часто	Боль в животе, рвота, запор, тошнота, диспепсия
	Редко	Стоматит
Гепатобилиарная система	Частота неизвестна	Гепатит*, желтуха
Кожа и подкожная клетчатка	Часто	Сыпь, кожный зуд
	Нечасто	Полиморфная экссудативная эритема*, крапивница, макулопапулезная сыпь*
	Редко	Токсический эпидермальный некролиз*
	Частота неизвестна	Синдром Стивенса-Джонсона*, буллезный дерматит, лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS - синдром), острый генерализованный экзантематозный пустулез, эксфолиативный дерматит*, пурпура
Костно-мышечная система	Нечасто	Артралгия, миалгия
Почки и мочевыводящая система	Частота неизвестна	Почечная недостаточность, тубулоинтерстициальный нефрит*
Лабораторные показатели	Часто	Повышение активности «печеночных» трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)), повышение активности щелочной фосфатазы, снижение концентрации альбумина в крови, снижение концентрации общего протеина в крови, повышение концентрации креатинина в плазме крови, положительная прямая проба Кумбса, повышение концентрации мочевины в плазме крови, увеличение частичного тромбопластинового времени
	Нечасто	Повышение концентрации билирубина в плазме крови, снижение концентрации глюкозы в плазме крови, увеличение протромбинового времени

	Частота неизвестна	Увеличение времени кровотечения, повышение активности гаммаглутамилтрансферазы
Прочие	Часто	Повышение температуры тела, местные реакции (покраснение, уплотнение в месте введения)
	Нечасто	Озноб

* побочные эффекты, выявленные в ходе пострегистрационных исследований.

Передозировка

Симптомами передозировки являются тошнота, рвота, диарея, повышенная нейромышечная возбудимость и судороги. В зависимости от клинических проявлений назначается симптоматическое лечение. Для снижения высоких концентраций пиперациллина или тазобактама в сыворотке может быть назначен гемодиализ.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Совместное применение препарата Тазоцин® с пробенецидом увеличивает периоды полувыведения и снижает почечный клиренс как пиперациллина, так и тазобактама, однако максимальные концентрации в плазме обоих препаратов остаются без изменения.

Не обнаружено фармакокинетического взаимодействия между препаратом Тазоцин® и ванкомицином. В то же время в ограниченном числе ретроспективных исследований было отмечено повышение частоты развития острого поражения почек у пациентов, которые получали терапию пиперациллином и тазобактамом совместно с ванкомицином, по сравнению с пациентами, получающими только ванкомицин.

Пиперациллин в том числе и при совместном применении с тазобактамом не оказывал значимого влияния на фармакокинетику тобрамицина как у пациентов с сохранной функцией почек, так и у пациентов с легким и умеренно выраженным нарушением функции почек. Фармакокинетика пиперациллина, тазобактама и метаболитов также значимо не изменялась при применении тобрамицина.

Одновременное применение препарата Тазоцин® и векурония бромида может привести к более длительной нервномышечной блокаде, вызываемой последним (аналогичный эффект может наблюдаться при комбинации пиперациллина с другими недеполяризующими миорелаксантами).

При одновременном применении с препаратом Тазоцин® гепарина, непрямых антикоагулянтов или других препаратов, влияющих на систему свертывания крови, в том числе на функцию тромбоцитов, необходимо чаще контролировать состояние системы свертывания крови.

Пиперациллин может задерживать выведение метотрексата (во избежание токсического эффекта необходимо контролировать концентрацию метотрексата в сыворотке крови).

Влияние на результаты лабораторных и других диагностических исследований. Во время применения препарата Тазоцин® возможен ложно-положительный результат пробы на глюкозу в моче при использовании метода, основанного на восстановлении ионов меди. Поэтому, рекомендуется проводить пробу, основанную на ферментативном окислении глюкозы.

Имеются данные, что у пациентов, получающих препарат Тазоцин®, возможны ложноположительные результаты теста на галактоманнан, производимого тест-системами компании Био-Рад (*Platelia Aspergillus ИФА).* Сообщалось о перекрестных реакциях с неаспергиллезными полисахаридами и полифуранозами при применении теста *Platelia Aspergillus.*

Таким образом, у пациентов, получающих тазобактам и пиперациллин, следует критически относиться к положительным результатам теста на галактоманнан и перепроверять с помощью других диагностических методов.

Совместное применение с аминогликозидами.

При смешивании растворов препарата Тазоцин® и аминогликозидов возможна их инактивация, поэтому эти препараты рекомендуется вводить раздельно. В ситуациях, когда предпочтительно совместное применение, растворы препарата Тазоцин® и аминогликозидов должны готовиться раздельно. Для введения нужно использовать только V-образный катетер. При соблюдении всех вышеперечисленных условий, Тазоцин® можно вводить с помощью V-образного катетера только с указанными в таблице аминогликозидами:

Аминогликозид	Тазоцин®, доза	Тазоцин®, объем растворителя (мл)	Аминогликозид концентрация+ (мг/мл)	Совместимый растворитель
Амикацин	2 г + 0,25 г, 4 г + 0,5 г	50, 150	1,75 – 7,5	0,9 % раствор натрия хлорида или 5 % раствор декстрозы
Гентамицин	2 г + 0,25 г, 4 г + 0,5 г	50, 150	0,7 – 3,32	0,9 % раствор натрия хлорида

				или 5 % раствор декстрозы

+Доза аминогликозида зависит от веса, характера инфекции (серьезная или жизнеугрожающая) и функции почек (клиренс креатинина).

Фармацевтическая совместимость с другими лекарственными средствами

Тазоцин® не следует смешивать в одном шприце или капельнице с другими лекарственными препаратами, кроме гентамицина, амикацина и указанных выше растворителей, поскольку нет данных о совместимости.

При применении препарата Тазоцин® совместно с другими антибиотиками, препараты следует вводить раздельно.

С учетом химической нестабильности препарата Тазоцин® его не следует применять совместно с растворами, содержащими натрия гидрокарбонат.

Тазоцин® не следует добавлять в препараты крови или гидролизаты альбумина.

Особые указания

Перед началом лечения препаратом Тазоцин® следует подробно опросить пациента, чтобы выявить возможные реакции повышенной чувствительности в анамнезе, в том числе, связанные с пенициллинами или цефалоспоринами. Тяжелые аллергические реакции с большей вероятностью могут развиться у пациентов с повышенной чувствительностью к нескольким аллергенам. Подобные реакции требуют прекращения введения препарата и применения эпинефрина (Адреналина) и проведения других экстренных мероприятий.

У пациентов, принимающих препарат Тазоцин®, отмечались случаи развития тяжелых кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS - синдром), острый генерализованный экзантематозный пустулез. В случае появления сыпи, пациентов необходимо тщательно наблюдать и в случае прогрессирования симптомов, следует прекратить прием препарата.

Вызванный антибиотиками псевдомембранозный колит может проявиться тяжелой, длительной диареей, представляющей угрозу для жизни. Псевдомембранозный колит может развиваться как в период антибактериальной терапии, так и после ее завершения. В таких случаях следует немедленно прекратить введение препарата Тазоцин® и назначить соответствующую терапию (например, ванкомицин, метронидазол перорально). Препараты, ингибирующие перистальтику, противопоказаны.

При лечении препаратом Тазоцин®, особенно длительном, возможно развитие лейкопении и нейтропении, поэтому необходимо периодически контролировать показатели периферической крови.

Пациентам с почечной недостаточностью или пациентам, находящимся на гемодиализе, дозу и частоту введения следует корректировать с учетом степени нарушения функции почек.

В ряде случаев (чаще всего у пациентов с почечной недостаточностью) вероятно появление повышенной кровоточивости и сопутствующего изменения лабораторных показателей системы свертывания крови (времени свертывания крови, агрегации тромбоцитов и протромбинового времени). При появлении кровотечений следует отменить лечение препаратом и назначить соответствующую терапию.

Необходимо иметь в виду возможность появления устойчивых микроорганизмов, которые могут вызвать суперинфекцию, особенно при длительном курсе лечения препаратом Тазоцин®. Следует тщательно наблюдать пациентов во время терапии. В случае развития суперинфекции следует принять адекватные меры.

Как и при применении других препаратов пенициллинового ряда, на фоне терапии препаратом Тазоцин® возможно развитие неврологических осложнений, проявляющихся судорогами. Данные реакции чаще всего отмечаются при применении препарата в высоких дозах, особенно у пациентов с нарушением функции почек.

Данный препарат содержит 2,84 мЭкв. (65 мг) натрия на грамм пиперациллина, что может привести к общему увеличению поступления натрия в организм пациентов. У пациентов с гипокалиемией или получающих препараты, которые способствуют выведению калия, в период лечения препаратом Тазоцин® может развиться гипокалиемия (необходимо регулярно проверять содержание электролитов в сыворотке крови).

Нет опыта применения у детей, не достигших 2-летнего возраста.

Влияние на способность управлять автотранспортом и другими механизмами

Исследования влияния препарата Тазоцин® на способность управлять автомобилем и заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, не проводились.

При появлении нежелательных явлений со стороны центральной нервной системы (судороги) следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 2 г + 0,25 г, 4 г + 0,5 г.

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 2 г + 0,25 г:

по 2 г пиперациллина моногидрата и 0,25 г тазобактама во флаконы бесцветного стекла (тип I) вместимостью 30 мл, укупоренные бутилкаучуковой пробкой и закатанные алюминиевым колпачком, снабженным пластиковым отрывным колпачком с гладкой поверхностью или с гравированной надписью «FLIP OFF».

По 12 флаконов (с картонным разделителем между двумя рядами флаконов) вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 4 г + 0,5 г:

по 4 г пиперациллина моногидрата и 0,5 г тазобактама во флаконы бесцветного стекла (тип I) вместимостью 70 мл, укупоренные бутилкаучуковой пробкой и закатанные алюминиевым колпачком, снабженным пластиковым отрывным колпачком с гладкой поверхностью или с гравированной надписью «FLIP OFF».

По 12 флаконов (с картонным разделителем между двумя рядами флаконов) вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Срок годности

3 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения:

Пфайзер Инк., США

Адрес: 235 Ист 42-ая Стрит, Нью-Йорк,

штат Нью-Йорк, 10017 США

97395

Производитель (все стадии, включая выпускающий контроль качества)

Вайет Ледерле С.р.л., Италия

Адрес: Виа Ф. Джорджоне, Зона Индустриале, 95100 Катания, Италия

Претензии потребителей направлять по адресу ООО «Пфайзер»:

123317 Москва, Пресненская наб., д. 10

БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Телефон: + 7 (495) 287-5000

Факс: +7 (495) 287-5300

Специалист отдела регистрации К. Редина

Общество с ограниченной ответственностью «Пфайзер» ОТДЕЛ РЕГИСТРАЦИИ Для документов МОСКВА

МЗ РФ ФГБУ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА НЦЭСМП 0 0 0 0 0 0 0 0 0 5

97395