

Bilag III

Produktresumé, mærkning og indlægsseddel

Bemærk: Dette produktresumé, mærkningen og indlægssedlen er den gyldige version på tidspunktet for kommissionens afgørelse.

Efter kommissionens afgørelse opdaterer den kompetente myndighed i medlemslandet i samarbejde med referencemedlemslandet produktinformationen som påkrævet. Dette produktresumé, mærkningen og indlægssedlen repræsenterer derfor ikke nødvendigvis den nugældende tekst.

PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tazocin og tilhørende navne (se bilag I) 2 g/0,25 g pulver til infusionsvæske, opløsning

Tazocin og tilhørende navne (se bilag I) 4 g/0,5 g pulver til infusionsvæske, opløsning

[Se bilag 1 – Udfyldes nationalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder piperacillin (som natriumsalt) svarende til 2 g og tazobactam (som natriumsalt) svarende til 0,25 g.

Hvert hætteglas med Tazocin 2 g/0,25 g indeholder 5,58 mmol (128 mg) natrium.

Hvert hætteglas indeholder piperacillin (som natriumsalt) svarende til 4 g og tazobactam (som natriumsalt) svarende til 0,5 g.

Hvert hætteglas med Tazocin 4 g/0,5 g indeholder 11,16 mmol (256 mg) natrium.

Hjælpestoffer:

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til infusionsvæske, opløsning.

Hvidt til offwhite pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Tazocin er indiceret til behandling af følgende infektioner hos voksne og børn over 2 år (se pkt. 4.2 og 5.1):

Voksne og unge

- Svær lungebetændelse, herunder hospitalserhvervet og ventilatorassocieret lungebetændelse
- Kompliserede urinvejsinfektioner (herunder pyelonefritis)
- Kompliserede intraabdominale infektioner
- Kompliserede hud-/bløddelsinfektioner (herunder diabetiske fodinfektioner)

Behandling af patienter med bakteriæmi, der forekommer samtidig med eller mistænkes for at være relateret til enhver af de ovenfor beskrevne infektioner.

Tazocin kan anvendes til behandling af neutropeniske patienter med feber, der mistænkes at være forårsaget af en bakterieinfektion.

Børn i alderen 2-12 år

- Kompliserede intraabdominale infektioner

Tazocin kan anvendes til behandling af neutropeniske børn med feber, der mistænkes at være forårsaget af en bakterieinfektion.

Behandlingen skal ske under iagttagelse af officielle retningslinjer for korrekt anvendelse af antibakterielle midler.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Dosis og doseringshyppighed af Tazocin afhænger af sværhedsgraden og lokaliseringen af infektionen samt de mistænkte patogener.

Voksne og unge patienter

Infektioner

Den sædvanlige dosis er 4 g piperacillin / 0,5 g tazobactam hver 8. time.

Ved nosokomial lungebetændelse og bakterieinfektioner hos neutropeniske patienter er den anbefalede dosis 4 g piperacillin / 0,5 g tazobactam hver 6. time. Denne dosering kan også anvendes til at behandle patienter med andre indicerede infektioner, når disse er særligt svære.

Nedenstående tabel opsummerer doseringshyppigheden og den anbefalede dosis for voksne og unge patienter pr. indikation eller tilstand:

Doseringshyppighed	Tazocin 4 g/0,5 g
Hver 6. time	Svær lungebetændelse
	Neutropeniske voksne med feber, der mistænkes at være forårsaget af en bakterieinfektion
Hver 8. time	Kompliserede urinvejsinfektioner (herunder pyelonefritis)
	Kompliserede intraabdominale infektioner
	Hud/bløddelsinfektioner (herunder diabetiske fodinfektioner)

Nedsat nyrefunktion

Den intravenøse dosis bør justeres i forhold til graden af aktuel nedsat nyrefunktion som følger (patienterne skal overvåges nøje for tegn på toksicitet over for stofferne, og lægemiddeldosis og interval bør justeres i overensstemmelse hermed):

Kreatininclearance (ml/min)	Tazocin (anbefalet dosis)
> 40	Dosisjustering er ikke nødvendig
20-40	Foreslået maksimumsdosis: 4 g/0,5 g hver 8. time
< 20	Foreslået maksimumsdosis: 4 g/0,5 g hver 12. time

Patienter i hæmodialyse bør få én yderligere dosis piperacillin / tazobactam 2 g/0,25 g efter hver dialyseperiode, da hæmodialysen fjerner 30-50 % piperacillin i løbet af 4 timer.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Dosis hos ældre patienter

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre med normal nyrefunktion eller kreatininclearance-værdier over 40 ml/min.

Pædiatrisk population (2-12 år)

Infektioner

Nedenstående tabel opsummerer doseringsshyppigheden og dosis pr. kg legemsvægt for pædiatriske patienter i alderen 2 til 12 år efter indikation eller tilstand:

Dosis pr. kg legemsvægt og doseringsshyppighed	Indikation/tilstand
80 mg piperacillin / 10 mg tazobactam pr. kg legemsvægt/hver 6. time	Neutropeniske børn med feber, der mistænkes for at være forårsaget af bakterieinfektioner*
100 mg piperacillin / 12,5 mg tazobactam pr. kg legemsvægt/hver 8. time	Komplicerede intraabdominale infektioner*

* Må ikke overstige maksimummet på 4 g/0,5 g pr. dosis i løbet af 30 minutter.

Nedsat nyrefunktion

Den intravenøse dosis bør justeres i forhold til graden af aktuel nedsat nyrefunktion som følger (patienterne skal overvåges nøje for tegn på toksicitet over for stofferne, og lægemiddeldosis og interval bør justeres i overensstemmelse hermed):

Kreatininclearance (ml/min)	Tazocin (anbefalet dosis)
> 50	Dosisjustering er ikke nødvendig
≤ 50	70 mg piperacillin / 8,75 mg tazobactam/kg hver 8. time

Børn i hæmodialyse bør få én yderligere dosis på 40 mg piperacillin / 5 mg tazobactam/kg efter hver dialyseperiode.

Brug hos børn under 2 år

Tazocins sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0-2 år er ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data fra kontrollerede kliniske undersøgelser.

Behandlingsvarighed

Den sædvanlige behandlingsvarighed for de fleste indikationer er 5-14 dage. Behandlingsvarigheden bør dog bestemmes ud fra infektionens sværhedsgrad, patogenet(patogenerne) og patientens kliniske og bakteriologiske fremskridt.

Indgivelsesmåde

Tazocin 2 g/0,25 g indgives ved intravenøs infusion (over 30 minutter).

Tazocin 4 g/0,5 g indgives ved intravenøs infusion (over 30 minutter).

For instruktioner om rekonstitution, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer, ethvert andet penicillin-baseret antibakterielt middel eller et eller flere af hjælpestofferne.

Anamnese med akut, svær allergisk reaktion over for ethvert andet betalaktam-antibiotikum (f.eks. cefalosporin, monobaktam eller carbapenem).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Ved valget af piperacillin / tazobactam til behandling af den enkelte patient bør relevansen af at anvende en bredspektret, semisyntetisk penicillin overvejes ud fra infektionens sværhedsgrad og prævalensen af resistens over for andre relevante antibakterielle stoffer.

Før påbegyndelse af behandling med Tazocin bør det undersøges nøje, om der tidligere har været overfølsomhedsreaktioner over for penicilliner, andre betalaktamstoffer (f.eks. cefalosporin, monobaktam eller carbapenem) og andre allergener. Alvorlige og ind imellem fatale overfølsomhedsreaktioner (anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner, herunder shock) er rapporteret hos patienter, der fik penicillinbehandling, herunder med piperacillin / tazobactam. Der er større risiko for, at disse reaktioner forekommer hos personer, der tidligere har vist overfølsomhed over for flere allergener. Alvorlige overfølsomhedsreaktioner kræver seponering af antibiotikummet og kan kræve indgivelse af epinefrin og andre nødforanstaltninger.

Pseudomembranøs colitis fremkaldt af antibiotika kan manifestere sig som alvorlig vedvarende diarré, som kan være livstruende. Symptomerne på pseudomembranøs colitis kan indtræde under eller efter den antibakterielle behandling. I sådanne tilfælde bør Tazocin seponeres.

Behandling med Tazocin kan medføre fremkomst af resistente organismer, der kan skabe superinfektioner.

Blødningsmanifestationer er set hos patienter, der blev behandlet med betalaktam-antibiotika. Disse reaktioner er ind imellem blevet forbundet med anomale koagulationstest såsom koagulationstid, trombocyttaggregation og protrombintid og opstår oftere hos patienter med nyresvigt. Hvis blødningsmanifestationer opstår, bør antibiotikummet seponeres og passende behandling iværksættes.

Leukopeni og neutropeni kan forekomme, især ved langvarig behandling; derfor bør den hæmatopoietiske funktion vurderes regelmæssigt.

Ligesom ved behandling med andre penicilliner kan der opstå neurologiske komplikationer i form af kramper, når høje doser indgives, især hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Hvert hætteglas med Tazocin 2 g/0,25 g indeholder 5,58 mmol (128 mg) natrium, og Tazocin 4 g/0,5 g indeholder 11,16 mmol (256 mg) natrium. Dette bør tages med i overvejelserne hos patienter, der er på kontrolleret natriumdiæt.

Der kan forekomme hypokaliæmi hos patienter med lavt kaliumniveau eller hos patienter, der samtidigt behandles med lægemidler, der kan sænke deres kaliumniveau. Det kan være tilrådeligt at foretage regelmæssige elektrolytbestemmelser hos sådanne patienter.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Ikke-depolariserende muskelrelaksantia

Piperacillin har ved samtidig brug af vecuronium været medvirkende til forlængelse af vecuroniums neuromuskulære blokade. På grund af ligheden mellem virkningsmekanismerne forventes det, at den

neuromuskulære blokade, der forårsages af de ikke-depolariserende muskelrelaksantia, vil kunne blive forlænget ved tilstedeværelsen af piperacillin.

Perorale antikoagulantia

Hvor der samtidig indgives heparin, orale antikoagulerende midler og andre stoffer, der kan have indvirkning på blodets koagulationssystem, herunder trombocytfunktion, skal de relevante koagulationstest foretages hyppigere og kontrolleres regelmæssigt.

Methotrexat

Piperacillin kan nedsætte udskillelsen af methotrexat, og serumniveauerne for methotrexat bør derfor kontrolleres hos patienterne for at undgå medicinforgiftning.

Probenecid

Som ved andre penicilliner bevirker samtidig indgivelse af probenecid og piperacillin / tazobactam en længere halveringstid og lavere nyreclearance for såvel piperacillin som tazobactam. De højeste plasmakoncentrationer for de to lægemidler påvirkes imidlertid ikke.

Aminoglykosider

Piperacillin, både som monoterapi og i kombination med tazobactam, påvirkede ikke signifikant tobramycins farmakokinetik hos forsøgspersoner med normal nyrefunktion og med mildt til moderat nedsat nyrefunktion. Farmakokinetikken for piperacillin, tazobactam og M1-metabolitten blev heller ikke signifikant ændret ved administration af tobramycin.

Piperacillins inaktivering af tobramycin og gentamicin er blevet påvist hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Se oplysningerne vedrørende indgift af piperacillin / tazobactam sammen med aminoglykosider i pkt. 6.2 og 6.6.

Vancomycin

Der er ikke observeret nogen farmakokinetiske interaktioner mellem piperacillin / tazobactam og vancomycin.

Indvirkning på laboratorietest

Ikke-enzymatiske metoder til måling af glucose i urinen kan medføre falsk-positive resultater som ved andre penicilliner. Det er derfor nødvendigt at anvende enzymatiske målinger af uringlucose under behandling med Tazocin.

En række kemiske målemetoder til bestemmelse af urinprotein kan give falsk-positive resultater. Bestemmelse af protein med dipstick er ikke berørt.

Den direkte Coombs-test kan være positiv.

Bio-Rad Laboratories' *Platelia Aspergillus*-EIA-test kan føre til falsk-positive resultater for patienter, der er i behandling med Tazocin. Der er rapporteret om krydsreaktioner mellem ikke-*Aspergillus*-polysaccharider og polyfuranoser og Bio-Rad Laboratories' *Platelia Aspergillus*-EIA-test.

Positive testresultater for ovennævnte prøver hos patienter i behandling med Tazocin bør bekræftes ved hjælp af andre diagnostiske metoder.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af piperacillin / tazobactam til gravide kvinder.

Dyreforsøg har påvist udviklingstoksicitet, men ingen tegn på teratogenicitet ved doser, der er toksiske for moderdyrene (se pkt. 5.3).

Piperacillin og tazobactam passerer placenta. Piperacillin / tazobactam bør kun anvendes under graviditet på tvingende indikation, dvs. kun hvis den forventede fordel for den gravide kvinde opvejer de mulige risici for fostret.

Amning

Piperacillin udskilles i lav koncentration i human mælk; tazobactam-koncentrationer i human mælk er ikke blevet undersøgt. Kvinder, der ammer, bør kun behandles, hvis den forventede fordel for kvinden opvejer de mulige risici for barnet.

Fertilitet

I et fertilitetsstudie hos rotter blev der ikke påvist nogen virkning på fertilitet og parring efter intraperitoneal administration af tazobactam eller kombinationen piperacillin / tazobactam (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

De hyppigst rapporterede uønskede hændelser (forekommer hos 1 til 10 ud af 100 patienter) er diarré, opkastning, kvalme og udslæt.

I nedstående tabel opstilles de uønskede hændelser efter systemorganklasse og foretrukken term i henhold til MedDRA. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

System- organklasse	Almindelig ≥ 1/100 til < 1/10	Ikke almindelig ≥ 1/1.000 til < 1/100	Sjælden ≥ 1/10.000 til < 1/1.000	Meget sjælden (< 1/10.000)
Infektioner og parasitære sygdomme		candidiasis- superinfektion		
Blod og lymfesystem		leukopeni, neutropeni, trombocytopeni	anæmi, hæmolytisk anæmi, purpura, epistaxis, forlænget blødningstid, eosinofili	agranulocytose, pancytopeni, forlænget aktiveret partiell tromboplastintid, forlænget protrombintid, positiv direkte Coombs-test, trombocytæmi
Immunsystemet		overfølsomhed	anafylaktisk/ anafylaktoid reaktion (herunder shock)	

System- organklasse	Almindelig ≥ 1/100 til < 1/10	Ikke almindelig ≥ 1/1.000 til < 1/100	Sjælden ≥ 1/10.000 til < 1/1.000	Meget sjælden (< 1/10.000)
Metabolisme og ernæring				hypokaliæmi, sænket blodglucose, sænket blodalbumin, sænket totalprotein i blodet
Nervesystemet		hovedpine, insomni		
Vaskulære sygdomme		hypotension, tromboflebitis, flebitis	hedeture	
Mave-tarm- kanalen	diarré, opkastning, kvalme	gulsot, stomatitis, obstipation, dyspepsi	pseudo- membranøs colitis, abdominale smerter	
Lever og galdeveje		øget ALAT, øget ASAT	hepatitis, øget blodbilirubin, øget basisk fosfatase i blodet, øget gamma- glutamyltrans- ferase	
Hud og subkutane væv	udslæt, herunder makulopapu- løst udslæt	urticaria, pruritus	erythema multiforme, bulløs dermatitis, exanthema	toksisk epidermisk nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom
Knogler, led, muskler og bindevæv			artralgi, myalgi	
Nyrer og urinveje		forhøjet blodkreatinin	nyresvigt, tubulointerstitiel nephritis	øget blodurea
Almene symptomer og reaktioner på administrations- stedet		pyreksi, reaktion på injektionsstedet	kulderystelser	

Piperacillinbehandling er blevet forbundet med en øget forekomst af feber og udslæt hos patienter med cystisk fibrose.

4.9 Overdosering

Symptomer

Der er efter markedsføring rapporteret om overdosering med piperacillin / tazobactam. Størstedelen af disse hændelser, herunder kvalme, opkastning og diarré, er også blevet rapporteret med den sædvanlige anbefalede dosis. Patienterne kan opleve neuromuskulær irritabilitet eller kramper, hvis der gives højere intravenøse doser end anbefalet (især ved tilstedeværelse af nyresvigt).

Behandling

I tilfælde af en overdosis bør behandling med piperacillin / tazobactam seponeres. Der findes ingen specifik antidot.

Behandling bør være understøttende og symptomatisk i overensstemmelse med patientens kliniske præsentation.

For høje serumkoncentrationer af enten piperacillin eller tazobactam kan reduceres ved hjælp af hæmodialyse (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug, Kombinationer med penicilliner, inkl. beta-lactamase-inhibitorer; ATC-kode: J01C R05

Virkningsmekanisme

Piperacillin, der er en bredspektret, semisyntetisk penicillin, virker bakteriedræbende ved at hæmme både septum- og cellevægssyntesen.

Tazobactam, der er et betalaktam strukturelt relateret til penicilliner, er en hæmmer af mange betalaktamaser, der almindeligvis forårsager resistens over for penicilliner og cefalosporiner, men det hæmmer ikke AmpC-enzymet eller metallobetalaktamaser. Tazobactam udvider piperacillins antibiotiske spektrum til også at omfatte mange betalaktamaseproducerende bakterier, der er blevet resistente over for piperacillin alene.

Farmakokinetisk/farmakodynamisk forhold

Tiden over den minimumshæmmende koncentration ($T > MIC$) anses for at være den væsentligste farmakodynamiske determinant for piperacillins virkning.

Resistensmekanisme

De to vigtigste mekanismer, der giver resistens over for piperacillin / tazobactam, er:

- Inaktivering af piperacillinkomponenten gennem de betalaktamaser, der ikke hæmmes af tazobactam: betalaktamaser i molekylærklasse B, C og D. Derudover yder tazobactam ikke beskyttelse mod betalaktamaser med udvidet spektrum i molekylærklasse A- og D-enzymgrupperne.
- Ændring af penicillinbindende proteiner, hvilket medfører reduktion af piperacillins affinitet over for det molekulære mål i bakterier.

Derudover kan ændringer i bakteriel membranpermeabilitet samt ekspresion af flerstofseffluxpumper medføre eller bidrage til bakteriel resistens over for piperacillin / tazobactam, især ved gramnegative bakterier.

Grænseværdier

EUCASTs kliniske MIC grænseværdier for piperacillin / tazobactam (2009-12-02, v. 1).
Med henblik på test af følsomhed er koncentrationen af tazobactam fastsat til 4 mg/l

Patogen	Artsrelaterede grænseværdier (S≤/R>)
Enterobacteriaceae	8/16
<i>Pseudomonas</i>	16/16
Gramnegative og grampositive anaerobes	8/16
Ikke-artsrelaterede grænseværdier	4/16

Følsomheden for *streptococci* udledes ud fra penicillinfølsomheden.

Følsomheden for *staphylococci* udledes ud fra oxacillinfølsomheden.

Følsomhed

Prævalensen af erhvervet resistens kan variere geografisk og over tid for bestemte arter, og lokal information vedrørende resistens er ønskelig, især ved behandling af svære infektioner. Råd fra eksperter skal om nødvendigt indhentes, når den lokale prævalens af resistens er af en sådan karakter, at nytten af lægemidlet i mindst nogle af infektionstyperne er tvivlsom.

Inddeling af relevante arter i forhold til piperacillin-/tazobactamfølsomhed
ALMINDELIGT FØLSOMME ARTER
<u>Aerobe grampositive mikroorganismer</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , methicillinfølsom [†] <i>Staphylococcus</i> -arter, koagulasenegativ, methicillinfølsom <i>Streptococcus pyogenes</i> Gruppe B-streptococci
<u>Aerobe gramnegative mikroorganismer</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenza</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Anaerobe grampositive mikroorganismer</u> <i>Clostridium</i> -arter <i>Eubacterium</i> -arter <i>Peptostreptococcus</i> -arter
<u>Anaerobe gramnegative mikroorganismer</u> <i>Bacteroides fragilis</i> -gruppen <i>Fusobacterium</i> -arter <i>Porphyromonas</i> -arter <i>Prevotella</i> -arter

Inddeling af relevante arter i forhold til piperacillin-/tazobactamfølsomhed	
ARTER, HVOR ERHVERVET RESISTENS KAN VÆRE ET PROBLEM	
<u>Aerobe grampositive mikroorganismer</u>	
	<i>Enterococcus faecium</i> ^{§,+}
	<i>Streptococcus pneumonia</i>
	<i>Streptococcus viridans</i> -gruppen
<u>Aerobe gramnegative mikroorganismer</u>	
	<i>Acinetobacter baumannii</i> [§]
	<i>Burkholderia cepacia</i>
	<i>Citrobacter freundii</i>
	<i>Enterobacter</i> -arter
	<i>Escherichia coli</i>
	<i>Klebsiella pneumonia</i>
	<i>Mortanella morgani</i>
	<i>Proteus vulgaris</i>
	<i>Providencia ssp.</i>
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Serratia</i> -arter
ORGANISMER MED ERHVERVET RESISTENS	
<u>Aerobe grampositive mikroorganismer</u>	
	<i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Aerobe gramnegative mikroorganismer</u>	
	<i>Legionella</i> -arter
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^{+,§}
<u>Andre mikroorganismer</u>	
	<i>Chlamydophilia pneumonia</i>
	<i>Mycoplasma pneumonia</i>
[§] Arter, der fremviser naturlig intermedier følsomhed. ⁺ Arter, for hvilke der er observeret høje resistensrater (mere end 50 %) i ét eller flere områder/lande/regioner inden for EU. [£] Alle methicillinresistente <i>staphylococci</i> er resistente for piperacillin / tazobactam	

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

De højeste piperacillin- og tazobactam-koncentrationer, der er set efter 4 g/0,5 g indgivet over 30 minutter ved intravenøs infusion, er hhv. 298 µg/ml og 34 µg/ml.

Fordeling

Både piperacillin og tazobactam bindes for ca. 30 procents vedkommende til plasmaproteiner. Hverken piperacillins eller tazobactams proteinbinding er påvirket ved tilstedeværelsen af det andet stof. Tazobactam-metabolittens proteinbinding er ubetydelig.

Piperacillin / tazobactam fordeles i stor udstrækning i væv og kropsvæsker, herunder tarmslimhinder, galdeblære, lunger, galde og knogler. Den gennemsnitlige koncentration i væv er generelt 50-100 % af plasmakoncentrationen. Fordelingen i cerebrospinalvæsken er lav hos forsøgspersoner med ikke-betændte meninges, som ved andre penicilliner.

Biotransformation

Piperacillin metaboliseres til en mindre mikrobiologisk aktiv desetylm metabolit. Tazobactam metaboliseres til en enkelt metabolit, der har vist sig at være mikrobiologisk inaktiv.

Elimination

Piperacillin og tazobactam elimineres gennem nyrerne via glomerulær filtration og tubulær sekretion.

Piperacillin udskilles hurtigt i uforandret form, og 68 % af den administrerede dosis genfindes i urinen. Tazobactam og dets metabolit elimineres primært gennem renal ekskretion, og 80 % af den administrerede dosis genfindes i uforandret form og resten som metabolit. Piperacillin, tazobactam og desetylpiperacillin udskilles også i galden.

Efter indgift af en eller flere doser af piperacillin / tazobactam hos raske forsøgspersoner varierede plasmahalveringstiden for piperacillin og tazobactam fra 0,7 til 1,2 timer, og den var ikke påvirket af hverken dosis eller infusionsvarighed. Eliminationshalveringstiden for både piperacillin og tazobactam øges ved nedsat renal clearance.

Der er ingen signifikant ændring i piperacillins farmakokinetik på grund af tazobactam. Piperacillin synes at reducere clearance af tazobactam en smule.

Særlige populationer

Halveringstiden for piperacillin og tazobactam stiger med henholdsvis ca. 25 % og 18 % hos patienter med levercirrose sammenlignet med raske forsøgspersoner.

Eliminationshalveringstiden for både piperacillin og tazobactam øges ved nedsat kreatininclearance. Stigningen i halveringstid er dobbelt for piperacillin og firdobbelt for tazobactam ved en kreatininclearance på under 20 ml/min sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion.

Hæmodialyse fjerner 30-50 % af piperacillin / tazobactam, og yderligere 5 % af tazobactam-dosen fjernes som tazobactam-metabolit. Peritonealdialyse fjerner henholdsvis ca. 6 % og 21 % af piperacillin- og tazobactam-doserne, og 18 % af tazobactam-dosen fjernes som tazobactam-metabolit.

Pædiatrisk population

I en farmakokinetisk populationsanalyse var den skønnede clearance hos patienter på 9 måneder-12 år sammenlignelig med clearance hos voksne, og den gennemsnitlige værdi for populationen (SE) var 5,64 (0,34) ml/min/kg. Estimatet for piperacillinclearance er 80 % af denne værdi for pædiatriske patienter på 2-9 måneder. Populationsgennemsnittet (SE) for piperacillins fordelingsvolumen er 0,243 (0,011) l/kg og er uafhængig af alder.

Ældre patienter

Den gennemsnitlige halveringstid for piperacillin og tazobactam var hos ældre henholdsvis 32 % og 55 % længere end hos yngre forsøgspersoner. Denne forskel kan skyldes aldersrelaterede forandringer i kreatininclearance.

Race

Der blev ikke observeret nogen forskel i piperacillins og tazobactams farmakokinetik mellem asiatiske (n = 9) og kaukasiske (n = 9) raske frivillige forsøgspersoner, der fik en enkelt 4 g/0,5 g-dosis.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet. Der er ikke udført undersøgelser af karcinogeniciteten for piperacillin / tazobactam.

I et fertilitets- og generelt reproduktionsstudie hos rotter, hvor der blev anvendt intraperitoneal administration af tazobactam eller kombinationen piperacillin / tazobactam, blev der rapporteret et fald i

kuldstørrelse og et øget antal fostre med forsinket knogledannelse og ribbensvariationer sideløbende med maternel toksicitet. F1-generationens fertilitet og F2-generationens embryonale udvikling var ikke påvirket.

Teratogenicitetsstudier, hvor der blev anvendt intravenøs administration af tazobactam eller kombinationen piperacillin / tazobactam hos mus og rotter, medførte let nedsat fødselsvægt hos rotter ved doser, der var toksiske hos moderdyrene, men viste ikke nogen teratogene virkninger.

Den peri/postnatale udvikling var hæmmet (reduceret fødselsvægt, øget antal dødfødsler, øget dødelighed blandt afkommet) sideløbende med toksicitet hos moderdyrene efter intraperitoneal administration af tazobactam eller kombinationen piperacillin / tazobactam hos rotter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpesoffer

Dinatriumedetat (EDTA)
Citronsyre, monohydrat

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

Når Tazocin anvendes samtidigt med et andet antibiotikum (f.eks. aminoglykosider), skal stofferne indgives separat. Blandingen af betalaktam-antibiotika med et aminoglykosid *in vitro* kan medføre væsentlig inaktivering af aminoglykosidet.

Tazocin bør ikke blandes med andre stoffer i en sprøjte eller infusionsflaske, da forligeligheden ikke er fastlagt.

På grund af kemisk ustabilitet bør Tazocin ikke anvendes i opløsninger, der kun indeholder natriumbikarbonat.

Tazocin bør ikke tilsættes blodprodukter eller albumin-hydrolysater.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas: 3 år

Rekonstitueret opløsning i hætteglas

Kemisk og fysisk brugsstabilitet er påvist i op til 24 timer ved 25 °C og i op til 48 timer ved opbevaring i et køleskab ved 2-8 °C efter rekonstituering med en af de forligelige solvenser til rekonstitution (se pkt. 6.6).

Fortyndet opløsning til infusionsvæske

Efter rekonstituering er kemisk stabilitet og fysisk brugsstabilitet for fortyndede opløsninger til infusionsvæske påvist i op til 24 timer ved 25 °C og i op til 48 timer ved opbevaring i et køleskab ved 2-8 °C efter rekonstituering med en af de forligelige opløsninger til yderligere fortynding af den rekonstituerede opløsning ved de foreslåede fortyndingsvolumener (se pkt. 6.6).

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør den rekonstituerede og fortyndede opløsning anvendes med det samme. Hvis den ikke bruges straks, er brugsopbevaringstider og -forhold før brug brugerens ansvar og

bør sædvanligvis ikke overstige 12 timer ved 2-8 °C, medmindre rekonstituering og fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Uåbnede hætteglas: Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevaringsforhold for det rekonstituerede og fortyndede lægemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

30 ml type I-hætteglas med brombutylgummiprop og flip-off-forsegling.

70 ml type I-hætteglas med brombutylgummiprop og flip-off-forsegling.

Pakningsstørrelser: 1, 5, 10, 12 eller 25 hætteglas pr. æske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Rekonstituering og fortynding skal foregå under aseptiske forhold. Opløsningen skal visuelt undersøges for synlige partikler eller misfarvning inden indgift. Opløsningen må kun bruges, hvis den er klar og ikke indeholder partikler.

Intravenøs anvendelse

Rekonstituér hvert hætteglas med den mængde solvens, der er angivet i tabellen nedenfor, idet der anvendes en af de forligelige solvenser til rekonstituering. Omrystes, indtil pulveret er opløst. Ved konstant rysten sker rekonstitueringen typisk inden for 5-10 minutter (oplysninger vedrørende håndtering er angivet nedenfor).

Indhold af hætteglas	Mængde af solvens*, der skal tilsættes hætteglasset
2 g/0,25 g (2 g piperacillin og 0,25 g tazobactam)	10 ml
4 g/0,5 g (4 g piperacillin og 0,5 g tazobactam)	20 ml

* Forligelige solvenser til rekonstituering:

- 0,9 % (9 mg/ml) natriumchlorid-injektionsvæske, opløsning
- Sterilt vand til injektionsvæsker⁽¹⁾
- Glucose 5 %

⁽¹⁾ Den anbefalede maksimale mængde sterilt vand til injektionsvæsker pr. dosis er 50 ml.

Den rekonstituerede opløsning bør udtrækkes af hætteglasset med en sprøjte. Når rekonstitueringen er gennemført som beskrevet, vil det udtrukne indhold i sprøjten indeholde den mærkede mængde piperacillin og tazobactam.

Den rekonstituerede opløsning kan yderligere fortyndes til den ønskede mængde (f.eks. 50 ml til 150 ml) med et af følgende forligelige solvenser:

- 0,9 % (9 mg/ml) natriumchlorid-injektionsvæske, opløsning
- Glucose 5 %
- Dextran 6 % i 0,9 % natriumchlorid
- Ringer-laktat-injektionsvæske
- Hartmanns opløsning

- Ringer-acetat
- Ringer-acetat/malat

Samtidig administration med aminoglykosider

På grund af *in vitro*-inaktiveringen af aminoglykosidet forårsaget af betalaktam-antibiotika anbefales det at indgive Tazocin og aminoglykosidet separat. Tazocin og aminoglykosidet bør rekonstitueres og fortyndes separat, når samtidig behandling med aminoglykosider er indiceret.

I de tilfælde, hvor samtidig administration er anbefalet, er Tazocin kun forligelig med samtidig administration via Y-site-infusion af følgende aminoglykosider under følgende betingelser:

Aminoglykosid	Tazocindosis	Tazocin fortyndingsvolumen (ml)	Aminoglykosid- koncentrations- interval* (mg/ml)	Acceptable fortyndings- midler
Amikacin	2 g/0,25 g 4 g/0,5 g	50, 100, 150	1,75 – 7,5	0,9 % natriumchlorid eller 5 % glucose
Gentamicin	2 g/0,25 g 4 g/0,5 g	50, 100, 150	0,7 – 3,32	0,9 % natriumchlorid eller 5 % glucose

* Aminoglykosiddosen bør baseres på patientens vægt, infektionsstatus (alvorlig eller livstruende) og nyrefunktion (kreatininclearance).

Forligeligheden af Tazocin med andre aminoglykosider er ikke blevet fastlagt. Det er kun koncentrationen og fortyndingsmidlerne for amikacin og gentamicin sammen med dosen af Tazocin anført i ovenstående tabel, der er fastlagt som forligelige til samtidig administration gennem Y-site-infusion. Simultan samtidig administration gennem Y-site på en hvilken som helst anden måde end anført ovenfor kan medføre inaktivering af aminoglykosidet forårsaget af Tazocin.

Se pkt. 6.2 vedrørende uforligeligheder.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

Kun til engangsbrug. Kassér eventuelt ubrugt opløsning.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag 1 – Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

<{tlf.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

[Udfyldes nationalt]

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på:

ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ÆSKE OG HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tazocin og tilhørende navne (se bilag I) 2 g/0,25 g pulver til infusionsvæske, opløsning

Tazocin og tilhørende navne (se bilag I) 4 g/0,5 g pulver til infusionsvæske, opløsning

Piperacillin / tazobactam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder: 2 g piperacillin (som natriumsalt) og 0,25 g tazobactam (som natriumsalt).

Hvert hætteglas indeholder: 4 g piperacillin (som natriumsalt) og 0,5 g tazobactam (som natriumsalt).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dinatriumedetat (EDTA) og citronsyremonohydrat.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hætteglas med pulver til infusionsvæske, opløsning.

5 x 1 hætteglas med pulver til infusionsvæske, opløsning.

10 x 1 hætteglas med pulver til infusionsvæske, opløsning.

12 x 1 hætteglas med pulver til infusionsvæske, opløsning.

25 x 1 hætteglas med pulver til infusionsvæske, opløsning.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse efter rekonstituering og fortynding.

Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Uåbnede hætteglas: Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Se bilag 1 – Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

<{tlf.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

[Udfyldes nationalt]

INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL INFORMATION TIL BRUGEREN

Tazocin
2 g/0,25 g pulver til infusionsvæske, opløsning.

Tazocin
4 g/0,5 g pulver til infusionsvæske, opløsning.
Piperacillin / tazobactam

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret TAZOCIN til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge TAZOCIN
3. Sådan skal du bruge TAZOCIN
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Piperacillin hører til en gruppe lægemidler, der kaldes ”bredspektrede penicilliner”. Det er antibiotika, der kan slå mange forskellige bakterier ihjel. Tazobactam kan forebygge, at visse resistente bakterier overlever virkningen af piperacillin. Det betyder, at når piperacillin og tazobactam gives sammen, bliver flere typer af bakterier slået ihjel.

TAZOCIN anvendes hos voksne og unge til at behandle bakterieinfektioner, herunder infektioner i lungerne, urinvejene (nyrer og blære), maven, huden eller blodet. TAZOCIN kan anvendes til at behandle bakterieinfektioner hos patienter med lavt antal hvide blodlegemer (nedsat modstandsdygtighed over for infektioner).

TAZOCIN anvendes til børn i alderen 2-12 år til at behandle infektioner i maven såsom blindtarmsbetændelse, peritonitis (infektion af væsken i mavens organer og deres membraner) samt betændelse i galdeblæren. TAZOCIN kan anvendes til at behandle bakterieinfektioner hos patienter med lavt antal hvide blodlegemer (nedsat modstandsdygtighed over for infektioner).

Ved visse alvorlige infektioner kan lægen overveje at bruge TAZOCIN sammen med andre antibiotika.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT BRUGE TAZOCIN

Brug ikke TAZOCIN

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for piperacillin eller tazobactam eller et af de øvrige indholdsstoffer i TAZOCIN.
- hvis du er overfølsom (allergisk) over for antibiotika kendt som penicilliner, cefalosporiner eller andre betalaktamase-hæmmere, da du kan være overfølsom over for TAZOCIN.

Vær ekstra forsigtig med at bruge TAZOCIN

- hvis du har allergier. Hvis du har flere allergier, skal du huske at sige det til lægen eller en anden sundhedsfaglig person, inden du får dette lægemiddel.
- hvis du har diarré før, eller hvis du får diarré under eller efter behandlingen. I så tilfælde skal du med det samme sige det til lægen eller en anden sundhedsfaglig person. Brug ikke nogen former for medicin mod diarré uden først at have talt med din læge.
- hvis du har et lavt kaliumniveau i blodet. Din læge vil måske tjekke din nyrefunktion, inden du tager dette lægemiddel, og kan tage regelmæssige blodprøver under behandlingen.
- hvis du har nyre- eller leverproblemer eller er i hæmodialyse. Din læge vil måske tjekke din nyrefunktion, inden du tager dette lægemiddel, og kan tage regelmæssige blodprøver under behandlingen.
- hvis du tager visse andre lægemidler (kaldet antikoagulantia), som hindrer for hurtig blodstørkning (se også **Brug af anden medicin** i denne indlægsseddel), eller hvis uventede blødningsepisoder indtræffer under behandlingen. I så tilfælde bør du med det samme sige det til lægen eller en anden sundhedsfaglig person.
- hvis du får kramper under behandlingen. I så tilfælde bør du sige det til lægen eller en anden sundhedsfaglig person.
- hvis du tror, at du har fået en ny infektion, eller en eksisterende infektion er blevet forværret. I så tilfælde bør du sige det til lægen eller en anden sundhedsfaglig person.

Børn under 2 år

Piperacillin / tazobactam frarådes til børn under 2 år, da der ikke findes tilstrækkelige data om sikkerhed og effekt.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller en anden sundhedsfaglig person, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Nogle lægemidler kan interagere med piperacillin og tazobactam.

Disse omfatter:

- lægemidler mod urinsyreigt (probenecid). Dette kan øge den tid, det tager for piperacillin og tazobactam at forlade din krop.
- lægemidler, der fortynder dit blod, eller som anvendes til at behandle blodpropper (f.eks. heparin, warfarin eller aspirin).
- lægemidler, der får dine muskler til at slappe af under operation. Fortæl det til lægen, hvis du skal have et generelt bedøvelsesmiddel.
- methotrexat (et lægemiddel, der bruges til at behandle kræft, arthritis eller psoriasis). Piperacillin / tazobactam kan øge den tid, det tager for methotrexat at forlade din krop.
- lægemidler, der reducerer kaliumniveauet i blodet (f.eks. tabletter, der øger vandladningen, eller visse lægemidler mod kræft).
- lægemidler, der indeholder de andre antibiotika tobramycin eller gentamicin. Fortæl det til lægen, hvis du har nyreproblemer.

Indvirkning på laboratorieprøver

Fortæl til lægen eller laboratoriepersonalet, at du tager TAZOCIN, hvis du skal aflevere en blod- eller urinprøve.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid, hvis du tror, at du måske er gravid, eller hvis du planlægger at blive det, skal du fortælle det til din læge eller en anden sundhedsfaglig person, inden du får dette lægemiddel. Din læge vil beslutte, om TAZOCIN er godt for dig.

Piperacillin og tazobactam kan overføres til en baby i livmoderen eller gennem modermælken. Hvis du ammer, vil din læge beslutte, om TAZOCIN er godt for dig.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Brugen af TAZOCIN forventes ikke at påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i **TAZOCIN**

TAZOCIN 2 g/0,25 g indeholder 5,58 mmol (128 mg) natrium.

TAZOCIN 4 g/0,5 g indeholder 11,16 mmol (256 mg) natrium.

Dette bør tages med i overvejelserne, hvis du er på kontrolleret natriumdiæt.

3. SÅDAN SKAL DU BRUGE TAZOCIN

Din læge eller en anden sundhedsfaglig person vil give dig dette lægemiddel som infusion (et drop i 30 minutter) i en af dine blodårer. Den dosis lægemiddel, du får, afhænger af, hvad du behandles for, din alder, og om du har nyreproblemer eller ej.

Voksne og unge på 12 år og derover

Den sædvanlige dosis er 4 g/0,5 g piperacillin / tazobactam indgivet hver 6.-8. time, og dosis indgives i en blodåre (direkte ind i blodbanen).

Børn på 2-12 år

Den sædvanlige dosis for børn med maveinfektioner er 100 mg/12,5 mg piperacillin / tazobactam pr. kg legemsvægt indgivet hver 8. time, og dosis indgives i en blodåre (direkte ind i blodbanen). Den sædvanlige dosis for børn med lavt antal hvide blodlegemer er 80 mg/10 mg piperacillin / tazobactam pr. kg legemsvægt indgivet hver 6. time, og dosis indgives i en blodåre (direkte ind i blodbanen).

Din læge beregner dosis ud fra dit barns vægt, men den daglige dosis vil ikke overstige 4 g/0,5 g TAZOCIN.

Du vil blive behandlet med TAZOCIN, indtil tegnet på infektion er helt forsvundet (5-14 dage).

Patienter med nyreproblemer

Din læge kan blive nødt til at give dig en mindre dosis TAZOCIN eller foretage indgiften mindre hyppigt. Din læge kan også teste dit blod for at sikre, at du bliver behandlet med den rette dosis, især hvis du har taget lægemidlet i længere tid.

Hvis du får for meget **TAZOCIN**

Da TAZOCIN vil blive indgivet af en læge eller en anden sundhedsfaglig person, er det usandsynligt, at du får en forkert dosis. Hvis du alligevel oplever bivirkninger såsom kramper, eller hvis du tror, at du har fået for meget, skal du straks informere din læge.

Hvis du har glemt at få **TAZOCIN**

Hvis du tror, at du ikke har fået en dosis TAZOCIN, skal du straks sige det til din læge eller en anden sundhedsfaglig person.

Spørg lægen eller en anden sundhedsfaglig person, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. BIVIRKNINGER

TAZOCIN kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Tal med lægen eller en anden sundhedsfaglig person, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

TAZOCINs alvorlige bivirkninger er:

- hævelse af ansigt, læber, tunge eller andre dele af kroppen
- stakåndethed, hvæsen eller vejrtrækningsbesvær
- alvorligt udslæt, kløe eller nældefeber på huden
- gulfarvning af øjne eller hud
- beskadigede blodlegemer (tegn herpå omfatter: forpustet, når du ikke forventer det, rød eller brun urin, næseblod og blå mærker)

Hvis du bemærker noget af det ovenstående, skal du straks kontakte en læge. Se oplysningerne nedenunder for hyppigheden af disse bivirkninger.

Bivirkningerne er opført i følgende kategorier:

- Almindelig: forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 brugere
- Ikke almindelig: forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 brugere
- Sjælden: forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 brugere
- Meget sjælden: forekommer hos færre end 1 ud af 10.000 brugere

Almindelige bivirkninger:

- diarré, opkastning, kvalme
- hududslæt

Ikke almindelige bivirkninger:

- trøske
- (unormalt) fald i antallet af hvide blodlegemer (leukopeni, neutropeni) og blodplader (trombocytopeni)
- allergisk reaktion
- hovedpine, søvnløshed
- lavt blodtryk, betændelse i blodårerne (føles som ømhed eller rødme i det berørte område)
- gulsot (gulfarvning af huden eller det hvide omkring øjnene), slimhindebetændelse i munden, forstoppelse, fordøjelsesbesvær, mavebesvær
- øget mængde af visse enzymer i blodet (øget alaninaminotransferase, øget aspartattransaminase)
- kløe, nældefeber
- øget mængde af muskelmetabolismeprodukter i blodet (øget blodkreatinin)
- feber, reaktion på injektionsstedet
- gærinfektion (candidiasis-superinfektion)

Sjældne bivirkninger:

- (unormalt) fald i antallet af røde blodlegemer eller blodpigment/hæmoglobin, (unormalt) fald i antallet af røde blodlegemer på grund af for tidlig nedbrydning (degradation) (hæmolytisk anæmi), små pletvise blå mærker (purpura), næseblødning (epistaxis) og øget blødningstid, (unormal) stigning i antallet af en bestemt type hvide blodlegemer (eosinofili)
- svær allergisk reaktion (anafylaktisk/anafylaktoid reaktion, herunder shock)
- rødme
- en vis form for infektion af tyktarmen (pseudomembranøs colitis), mavesmerter
- leverbetændelse (hepatitis), øget mængde af et blodpigments nedbrydningsprodukt (bilirubin), øget antal af visse enzymer i blodet (øget basisk fosfatase i blodet, øget gamma-glutamyltransferase)
- hudreaktioner med rødme og dannelse af hudlæsioner (eksantem, erythema multifforme), hudreaktioner med blæredannelse (bulløs dermatitis)

- led- og muskelsmerter
- dårlig nyrefunktion og nyreproblemer
- kulderystelser/stivhed

Meget sjældne bivirkninger:

- svært fald i antallet af den del af de hvide blodlegemer, der hedder granulocytter (agranulocytose), svært fald i antallet af røde blodlegemer, hvide blodlegemer og blodplader (pancytopeni)
- øget tid til blodstørkning (øget partiel tromboplastintid, øget protrombintid), unormale laboratorieprøver (positiv direkte Coombs-test), øget antal blodplader (trombocytæmi)
- fald i kaliumniveauet i blodet (hypokaliæmi), fald i niveauet af blodsukker (glucose), nedsat mængde af blodprotein albumin, nedsat mængde af totalprotein i blodet
- afskalning af det øverste lag hud over hele kroppen (toksisk epidermisk nekrolyse), alvorlig allergisk reaktion over hele kroppen med kløe i hud og slimhinder og forskellige hududslæt (Stevens-Johnsons syndrom)
- øget karbamid

Piperacillinbehandling er blevet forbundet med en øget forekomst af feber og udslæt hos patienter med cystisk fibrose.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke TAZOCIN efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen (EXP) er den sidste dag i den nævnte måned.

Uåbnede hætteglas: Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Kun til engangsbrug. Kassér eventuelt ubrugt opløsning.

Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

TAZOCIN indeholder:

- Aktive stoffer: piperacillin og tazobactam.
Hvert hætteglas indeholder 2 g piperacillin (som natriumsalt) og 0,25 g tazobactam (som natriumsalt).
Hvert hætteglas indeholder 4 g piperacillin (som natriumsalt) og 0,5 g tazobactam (som natriumsalt).
- Øvrige indholdsstoffer: citronsyremonohydrat og dinatriumedetat (EDTA).

Udseende og pakningsstørrelser

TAZOCIN 2 g/0,25 g er et hvidt til offwhite pulver, der leveres i et hætteglas.
Pakningsstørrelser er 1, 5, 10, 12 eller 25 hætteglas.

TAZOCIN 4 g/0,5 g er et hvidt til offwhite pulver, der fås i et hætteglas.
Pakningsstørrelser er 1, 5, 10, 12 eller 25 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

[Se bilag 1 – Udfyldes nationalt]

Fremstiller

[Se bilag 1 – Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

<{tlf.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:

[Se bilag 1 – Udfyldes nationalt]

Denne indlægsseddel blev senest godkendt {MM/ÅÅÅÅ}.

[Udfyldes nationalt]

Du kan finde yderligere information om TAZOCIN på hjemmeside

Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersonale:

Brugervejledning

TAZOCIN indgives som intravenøs infusion (drop over 30 minutter).

Intravenøs anvendelse

Rekonstituér hvert hætteglas med den mængde solvens, der er angivet i tabellen nedenfor, idet der anvendes en af de forligelige solvenser til rekonstituering. Omrystes, indtil pulveret er opløst. Ved konstant rysten sker rekonstitueringen typisk inden for 5-10 minutter (oplysninger vedrørende håndtering er angivet nedenfor).

Indhold af hætteglas	Mængde af solvens*, der skal tilsættes hætteglasset
2 g/0,25 g (2 g piperacillin og 0,25 g tazobactam)	10 ml
4 g/0,50 g (4 g piperacillin og 0,5 g tazobactam)	20 ml

* Forligelige solvenser til rekonstituering:

- 0,9 % (9 mg/ml) natriumchlorid-injektionsvæske, opløsning
- Sterilt vand til injektionsvæsker⁽¹⁾
- Glucose 5 %

⁽¹⁾ Den anbefalede maksimale mængde sterilt vand til injektion pr. dosis er 50 ml.

Den rekonstituerede opløsning bør udtrækkes af hætteglasset med en sprøjte. Når rekonstitueringen er gennemført som beskrevet, vil det udtrukne indhold i sprøjten indeholde den mærkede mængde piperacillin og tazobactam.

Den rekonstituerede opløsning kan yderligere fortyndes til den ønskede mængde (f.eks. 50 ml til 150 ml) med et af følgende forligelige solvenser:

- 0,9 % (9 mg/ml) natriumchlorid-injektionsvæske, opløsning
- Glucose 5 %

- Dextran 6 % i 0,9 % natriumchlorid
- Ringer-laktat-injektionsvæske
- Hartmanns opløsning
- Ringer-acetat
- Ringer-acetat/malat

Uforligeligheder

Når TAZOCIN anvendes samtidigt med et andet antibiotikum (f.eks. aminoglykosider), skal stofferne indgives separat. Blanding af betalaktam-antibiotika med aminoglykosider, *in vitro*, kan medføre væsentlig inaktivering af aminoglykosidet. Amikacin og gentamicin har dog vist sig at være forligelige med TAZOCIN *in vitro* i visse fortyndingsmidler ved specifikke koncentrationer (se **Samtidig indgift af TAZOCIN og aminoglykosider** nedenfor).

TAZOCIN bør ikke blandes med andre stoffer i en sprøjte eller infusionsflaske, da forligeligheden ikke er fastlagt.

På grund af kemisk ustabilitet bør TAZOCIN ikke anvendes sammen med opløsninger, der kun indeholder natriumbikarbonat.

TAZOCIN er forligeligt med en Ringer-laktat-opløsning og til samtidig indgift via et Y-site.

TAZOCIN bør ikke tilsættes til blodprodukter eller albumin-hydrolysater.

Samtidig indgift af TAZOCIN og aminoglykosider

På grund af *in vitro*-inaktiveringen af aminoglykosidet forårsaget af betalaktam-antibiotika anbefales det at indgive TAZOCIN og aminoglykosidet separat. TAZOCIN og aminoglykosidet bør rekonstitueres og fortyndes separat, når samtidig behandling med aminoglykosider er indiceret.

I de tilfælde, hvor samtidig administration er anbefalet, er TAZOCIN kun forligelig med samtidig administration via Y-site-infusion af følgende aminoglykosider under følgende betingelser:

Aminoglykosid	TAZOCINdosis	TAZOCIN fortyndingsvolumen (ml)	Aminoglykosid koncentrations- interval* (mg/ml)	Acceptable fortyndingsmidler
Amikacin	2 g/0,25 g 4 g/0,5 g	50, 100, 150	1,75 – 7,5	0,9 % natriumchlorid eller 5 % glucose
Gentamicin	2 g/0,25 g 4 g/0,5 g	50, 100, 150	0,7 – 3,32	0,9 % natriumchlorid eller 5 % glucose

* Aminoglykosiddosen bør baseres på patientens vægt, infektionsstatus (alvorlig eller livstruende) og nyrefunktion (kreatininclearance).

Forligeligheden af TAZOCIN med andre aminoglykosider er ikke blevet fastlagt. Det er kun koncentrationen og fortyndingsmidlerne for amikacin og gentamicin sammen med dosen af TAZOCIN anført i ovenstående tabel, der er fastlagt som forligelige til samtidig administration gennem Y-site-infusion. Simultan samtidig administration gennem Y-site på en hvilken som helst anden måde end anført ovenfor kan medføre inaktivering af aminoglykosidet forårsaget af TAZOCIN.