

Bijlage III

Samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter

Let op: Deze SPC, etikettering en bijsluiter omvat de versie die geldig is op het moment van het besluit van de Commissie.

Nadat de Commissie een besluit heeft genomen, zullen de bevoegde autoriteiten van de lidstaten samen met het referentieland (RMS) de productinformatie indien nodig bijwerken. Daarom is het mogelijk dat deze SPC, etikettering en bijsluiter niet de huidige tekst bevat.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tazocin en verwante namen (zie bijlage I) 2 g / 0,25 g poeder voor oplossing voor infusie

Tazocin en verwante namen (zie bijlage I) 4 g / 0,5 g poeder voor oplossing voor infusie

[Zie bijlage I - nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat piperacilline (als natriumzout) overeenkomend met 2 g, en tazobactam (als natriumzout) overeenkomend met 0,25 g.

Elke injectieflacon Tazocin 2 g / 0,25 g bevat 5,58 mmol (128 mg) natrium.

Elke injectieflacon bevat piperacilline (als natriumzout) overeenkomend met 4 g, en tazobactam (als natriumzout) overeenkomend met 0,5 g.

Elke injectieflacon Tazocin 4 g / 0,5 g bevat 11,16 mmol (256 mg) natrium.

Hulpstoffen:

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie

Wit tot gebroken wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tazocin is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties bij volwassenen en kinderen ouder dan 2 jaar (zie rubriek 4.2 en 5.1):

Volwassenen en adolescenten

- Ernstige pneumonie, met inbegrip van in een ziekenhuis opgelopen en met beademing geassocieerde pneumonie
- Gecompliceerde urineweginfecties (waaronder pyelonefritis)
- Gecompliceerde intra-abdominale infecties
- Gecompliceerde infecties van de huid en zachte weefsels (waaronder diabetische infecties van de voet)

Behandeling van patiënten met bacteriëmie die gepaard gaat, of waarvan wordt vermoed dat die gepaard gaat, met een van de hierboven genoemde infecties.

Tazocin kan worden gebruikt bij de behandeling van neutropenische patiënten met koorts, waarvan vermoed wordt dat deze wordt veroorzaakt door een bacteriële infectie.

Kinderen in de leeftijd van 2 tot 12 jaar

- Gecompliceerde intra-abdominale infecties

Tazocin kan worden gebruikt bij de behandeling van neutropenische kinderen met koorts, waarvan vermoed wordt dat deze wordt veroorzaakt door een bacteriële infectie.

De officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen dienen te worden gevolgd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De hoogte en de frequentie van de dosering van Tazocin zijn afhankelijk van de ernst en de locatie van de infectie en van de verwachte pathogenen.

Volwassen en adolescentie patiënten

Infecties

De gebruikelijke dosering is 4 g piperacilline / 0,5 g tazobactam, om de 8 uur toegediend.

Voor nosocomiale pneumonie en bacteriële infecties bij neutropenische patiënten is de aanbevolen dosering 4 g piperacilline / 0,5 g tazobactam, om de 6 uur toegediend. Dit doseringsschema kan ook van toepassing zijn voor de behandeling van patiënten met andere geïndiceerde infecties, wanneer deze bijzonder ernstig zijn.

In de volgende tabel staan de behandel frequentie en de aanbevolen dosering voor volwassen en adolescentie patiënten vermeld per indicatie of aandoening:

Behandelfrequentie	Tazocin 4 g / 0,5 g
Om de 6 uur	Ernstige pneumonie
	Volwassenen met neutropenie en koorts, waarvan vermoed wordt dat deze wordt veroorzaakt door een bacteriële infectie
Om de 8 uur	Gecompliceerde urineweginfecties (waaronder pyelonefritis)
	Gecompliceerde intra-abdominale infecties
	Infecties van de huid en zachte weefsels (waaronder diabetische infecties van de voet)

Nierfunctiestoornissen

De intraveneuze dosering dient als volgt te worden aangepast aan de mate van de actuele vermindering van de nierfunctie (iedere patiënt moet nauwgezet worden gemonitord ter controle op tekenen van toxiciteit van de stof; de dosering van het geneesmiddel en het doseringsinterval dienen in overeenstemming hiermee te worden aangepast):

Creatinineklaring (ml/min)	Tazocin (aanbevolen dosering)
> 40	Aanpassen van de dosis is niet nodig
20-40	Voorgestelde maximale dosering: 4 g / 0,5 g, om de 8 uur
< 20	Voorgestelde maximale dosering: 4 g / 0,5 g, om de 12 uur

Bij patiënten die hemodialyse ondergaan, dient na elke dialyseperiode één extra dosis piperacilline / tazobactam 2 g / 0,25 g te worden toegediend, omdat hemodialyse in 4 uur 30% - 50% van de piperacilline verwijdt.

Leverfunctiestoornissen

Er zijn geen dosisaanpassingen nodig (zie rubriek 5.2).

Dosering bij oudere patiënten

Er is geen dosisaanpassing nodig voor ouderen met een normale nierfunctie of een creatinineklaring hoger dan 40 ml/min.

Pediatrische patiënten (leeftijd 2 – 12 jaar)

Infecties

In de volgende tabel staat de behandel frequentie en de dosering vermeld op basis van lichaamsgewicht voor pediatrische patiënten van 2 - 12 jaar per indicatie of aandoening:

Dosering per gewicht en behandel frequentie	Indicatie / aandoening
80 mg piperacilline / 10 mg tazobactam per kg lichaamsgewicht / om de 6 uur	Neutropenische kinderen met koorts, waarvan vermoed wordt dat deze wordt veroorzaakt door een bacteriële infectie*
100 mg piperacilline / 12,5 mg tazobactam per kg lichaamsgewicht / om de 8 uur	Gecompliceerde intra-abdominale infecties*

* Mag niet hoger zijn dan maximaal 4 g / 0,5 g per dosering in een periode van 30 minuten.

Nierfunctiestoornissen

De intraveneuze dosering dient als volgt te worden aangepast aan de mate van de actuele vermindering van de nierfunctie (iedere patiënt moet nauwgezet worden gemonitord te controle op tekenen van toxiciteit van de stof; de dosering van het geneesmiddel en het doseringsinterval dienen in overeenstemming hiermee te worden aangepast):

Creatinineklaring (ml/min)	Tazocin (aanbevolen dosering)
> 50	Geen dosisaanpassing nodig.
□ 50	70 mg piperacilline / 8,75 mg tazobactam / kg om de 8 uur

Bij kinderen die haemodialyse ondergaan, dient na elke dialyseperiode één extra dosis van 40 mg piperacilline / 5 mg tazobactam / kg te worden toegediend.

Gebruik bij kinderen jonger dan 2 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van Tazocin bij kinderen van 0 - 2 jaar zijn niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar uit gecontroleerde klinische onderzoeken.

Duur van de behandeling

Doorgaans duurt de behandeling voor de meeste indicaties tussen 5 en 14 dagen. De duur van de behandeling dient echter te worden bepaald op basis van de ernst van de infectie, de pathogenen en de klinische en bacteriologische vooruitgang van de patiënt.

Wijze van toediening

Tazocin 2 g / 0,25 g wordt toegediend via intraveneuze infusie (gedurende 30 minuten).

Tazocin 4 g / 0,5 g wordt toegediend via intraveneuze infusie (gedurende 30 minuten).

Voor aanwijzingen voor reconstitutie, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor een ander aan penicilline verwant antibacterieel agens, of voor één van de hulpstoffen.

Een voorgeschiedenis van acute ernstige allergische reactie op andere, op bètalactam gebaseerde werkzame bestanddelen (bijvoorbeeld cefalosporine, monobactam of carbapenem).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij de keuze van piperacilline / tazobactam om een individuele patiënt te behandelen, dient rekening te worden gehouden met de juistheid van het gebruik van een breedspectrum, semisynthetische penicilline, op basis van factoren als de ernst van de infectie en de prevalentie van resistentie tegen andere geschikte antibacteriële middelen.

Voordat behandeling met Tazocin wordt gestart, dient een zorgvuldige ondervraging plaats te vinden over eerdere overgevoelighedsreacties op penicillines, andere bètalactam-agentia (bijvoorbeeld cefalosporine, monobactam of carbapenem) en andere allergenen. Ernstige en in sommige gevallen fatale overgevoeligheid (anafylactische/anafylactoïde reacties [waaronder shock]) zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met penicillines, met inbegrip van piperacilline / tazobactam. De kans dat deze reacties optreden is groter bij personen met een voorgeschiedenis van gevoeligheid voor meerdere allergenen. Bij ernstige overgevoelighedsreacties moet de behandeling met het antibioticum worden gestaakt en kunnen toediening van epinefrine en andere noodmaatregelen noodzakelijk zijn.

Door antibiotica geïnduceerde pseudomembraneuze colitis kan zich manifesteren door ernstige, persistente diarree die levensbedreigend kan zijn. De eerste symptomen van pseudomembraneuze colitis kunnen tijdens of na de antibacteriële behandeling optreden. In deze gevallen dient de behandeling met Tazocin te worden gestaakt.

Behandeling met Tazocin kan leiden tot de ontwikkeling van resistente organismen, die superinfecties kunnen veroorzaken.

Bij sommige patiënten die bètalactamantibiotica kregen, zijn bloedingen opgetreden. Deze reacties zijn soms geassocieerd met afwijkingen in stollingstests, bijvoorbeeld stollingstijd, trombocytenaggregatie en protrombinetijd, en treden doorgaans vaker op bij patiënten met nierfalen. Als bloedingen optreden, moet de toediening van het antibioticum worden gestaakt en een gepaste behandeling worden ingesteld.

Leukopenie en neutropenie kunnen optreden, in het bijzonder tijdens langdurige behandeling. Daarom dient periodiek de hematopoëtische functie te worden bepaald.

Net als bij behandeling met andere penicillines kunnen bij toediening van hoge doses complicaties optreden in de vorm van convulsies, in het bijzonder bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Elke injectieflacon Tazocin 2 g / 0,25 g bevat 5,58 mmol (128 mg) natrium en Tazocin 4 g / 0,5 g bevat 11,16 mmol (256 mg) natrium. Hiermee moet rekening gehouden worden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdiet.

Hypokaliëmie kan voorkomen bij patiënten met lage kaliumreserves of bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die de kaliumspiegel kunnen verlagen; periodieke bepalingen van de elektrolyten kunnen bij deze patiënten aan te raden zijn.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Niet-depolariserende spierverslappers

Wanneer piperacilline gelijktijdig met vecuronium werd gebruikt, was het betrokken bij een verlenging van de neuromusculaire blokkade van vecuronium. Vanwege de vergelijkbare werkingsmechanismen van deze twee middelen is te verwachten dat de neuromusculaire blokkade die wordt veroorzaakt door een niet-depolariserende spierverslapper in aanwezigheid van piperacilline langer kan aanhouden.

Orale anticoagulantia

Bij gelijktijdige toediening van heparine, orale anticoagulantia en andere stoffen die het bloedstollingssysteem kunnen beïnvloeden, met inbegrip van de trombocytenfunctie, dienen gepaste stollingstests vaker te worden uitgevoerd en regelmatig te worden gemonitord.

Methotrexaat

Piperacilline kan de uitscheiding van methotrexaat verminderen; daarom dienen de serumspiegels van methotrexaat bij patiënten te worden gemonitord om toxiciteit van de stof te vermijden.

Probenecide

Net als bij andere penicillines leidt gelijktijdige toediening van probenecide en piperacilline / tazobactam tot een langere halfwaardetijd en een lagere renale klaring voor zowel piperacilline als tazobactam, de piekplasmaconcentraties van beide stoffen worden echter niet beïnvloed.

Aminoglycosiden

Piperacilline, alleen of in combinatie met tazobactam, gaf geen significante veranderingen in de farmacokinetiek van tobramycine bij proefpersonen met een normale nierfunctie en met milde of matige nierfunctiestoornissen. De farmacokinetiek van piperacilline, tazobactam en de M1-metabooliet werden ook niet significant veranderd door toediening van tobramycine.

Inactivatie van tobramycine en gentamycine door piperacilline is aangetoond bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie.

Voor informatie over het toedienen van piperacilline / tazobactam met aminoglycosiden, zie rubriek 6.2 en 6.6.

Vancomycine

Er zijn geen farmacokinetische interacties waargenomen tussen piperacilline / tazobactam en vancomycine.

Effecten op laboratoriumtests

Niet-enzymatische methoden om glucose in urine te bepalen, kunnen leiden tot fout-positieve resultaten, net als bij andere penicillines. Daarom moet tijdens behandeling met Tazocin een enzymatische bepaling van glucose in urine worden gebruikt.

Een aantal chemische bepalingsmethoden van eiwit in urine kan leiden tot fout-positieve resultaten. De eiwitmeting met 'dipsticks' wordt niet beïnvloed.

De directe coombstest kan positief zijn.

De Platelia *Aspergillus* EIA-test van Bio-Rad Laboratories kan bij patiënten die Tazocin krijgen, leiden tot fout-positieve resultaten. Er zijn kruisreacties gemeld met polysacchariden en polyfuranosen van andere soorten dan *Aspergillus* in de Platelia *Aspergillus* EIA-test van Bio-Rad Laboratories.

Positieve testresultaten met de hierboven genoemde assays dienen voor patiënten die Tazocin krijgen te worden bevestigd met andere diagnostische methoden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van Tazocin bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is ontwikkelingstoxiciteit gebleken, maar geen bewijzen van teratogeniciteit, bij doseringen die maternaal toxisch zijn (zie rubriek 5.3).

Piperacilline en tazobactam passeren de placenta. Piperacilline / tazobactam mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt wanneer daar een duidelijke indicatie voor is, d.w.z. alleen wanneer het verwachte voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's voor de zwangere vrouw en de foetus.

Borstvoeding

Piperacilline wordt in lage concentraties uitgescheiden in de moedermelk; de concentraties tazobactam in moedermelk zijn niet onderzocht. Vrouwen die borstvoeding geven, mogen alleen worden behandeld indien de verwachte voordelen zwaarder wegen dan de mogelijke risico's voor de vrouw en het kind.

Vruchtbaarheid

In een vruchtbaarheidsonderzoek bij ratten zijn geen effecten gebleken op de vruchtbaarheid en de paring na intraperitoneale toediening van tazobactam of de combinatie piperacilline / tazobactam (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De vaakst gemelde bijwerkingen (die bij 1 tot 10 op de 100 patiënten voorkomen) zijn diarree, braken, misselijkheid en huiduitslag.

In de onderstaande tabel staan de bijwerkingen vermeld per systeem/orgaanklasse en term volgens de gegevensbank MedDRA. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem /orgaanklasse	Vaak ($\geq 1/100$, < 1/10)	Soms ($\geq 1/1.000$, < 1/100)	Zelden ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000)	Zeer zelden ($< 1/10.000$)
Infecties en parasitaire aandoeningen		<i>Candida</i> -superinfectie		
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		Leukopenie, neutropenie, trombocytopenie	Anemie, hemolytische anemie, purpura, epistaxis, verlengde bloedingstijd, eosinofilie	Agranulocytose, pancytopenie, verlengde APTT (<i>activated partial-thromboplastin time</i>), verlengde protrombinetijd, positieve directe coombstest, trombocytemie
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoeligheid	Anafylactische/ anafylactoïde reactie (inclusief shock)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen				Hypokaliëmie, verlaagd bloedglucose, verlaagd bloedalbumine, verlaagd totaal eiwit in bloed
Zenuwstelsel-aandoeningen		Hoofdpijn, slapeloosheid		
Bloedvat-aandoeningen		Hypotensie, tromboflebitis, flebitis	Opvliegers	
Maagdarmsstelsel aandoeningen	Diarree, braken, misselijkheid	Geelzucht, stomatitis, constipatie, dyspepsie	Pseudo-membraneuze colitis, abdominale pijn	
Lever- en galaandoeningen		Verhoogd alanine-aminotransferase, verhoogd aspartaat-aminotransferase	Hepatitis, verhoogd bloedbilirubine, verhoogd alkalische fosfatase in bloed, verhoogd gamma-glutamyl-transferase	
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Huiduitslag, inclusief maculo-papulaire uitslag	Urticaria, pruritus	Erythema multiforme, bulleuze dermatitis, exantheem	Toxische epidermale necrolyse, stevens-johnsonsyndroom
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Artralgie, myalgie	

Systeem /orgaanklasse	Vaak ($\geq 1/100$, < 1/10)	Soms ($\geq 1/1.000$, < 1/100)	Zelden ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000)	Zeer zelden ($< 1/10.000$)
Nier- en urineweg-aandoeningen		Verhoogd creatinine in bloed	Nierfalen, tubulo-interstitiële nefritis	Verhoogd bloedureum
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen		Pyrexie, reacties op de plaats van de injectie	Koude rillingen	

Behandeling met piperacilline is in verband gebracht met een verhoogde incidentie van koorts en huiduitslag bij patiënten met cystische fibrose.

4.9 Overdosering

Symptomen

Er zijn postmarketing-meldingen geweest met betrekking tot overdoses piperacilline / tazobactam. De meeste symptomen bij deze doorgemaakte voorvallen, waaronder misselijkheid, braken en diarree, zijn ook gemeld bij de gebruikelijke aanbevolen dosering. Patiënten kunnen neuromusculaire prikkelbaarheid of convulsies ervaren wanneer hogere dan de aanbevolen doseringen intraveneus worden gegeven (in het bijzonder in combinatie met nierfalen).

Behandeling

In geval van een overdosis dient de behandeling met piperacilline / tazobactam te worden gestaakt. Er is geen specifiek antidotum bekend.

De behandeling dient ondersteunend en symptomatisch te zijn, op geleide van de klinische verschijnselen van de patiënt.

Excessief hoge serumconcentraties van piperacilline of tazobactam kunnen worden verlaagd door hemodialyse (zie rubriek 4.4).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, Combinaties van penicillinen incl. bètalactamaseremmers, ATC-code: J01C R05

Werkingsmechanisme

Piperacilline, een semisynthetische breedspectrum-penicille, heeft een bactericide werking door het remmen van zowel septum- als celwandsynthese.

Tazobactam, een bètalactam dat structureel verwant is met penicillines, is een remmer van veel bètalactamases, die vaak resistentie tegen penicillines en cefalosporines veroorzaken, maar het remt geen AmpC-enzymen of metallo-bètalactamases. Tazobactam verbreedt het antibioticumspectrum van piperacilline, waardoor veel bètalactamase-producerende bacteriën gevoelig worden die resistentie hebben verworven tegen piperacilline alleen.

Verband tussen farmacokinetiek en farmacodynamiek

De tijd boven de minimale remmende concentratie ($T > MRC$) wordt beschouwd als de belangrijkste farmacodynamische determinant van de werkzaamheid van piperacilline.

Resistentiemechanisme

De twee belangrijkste mechanismen van resistentie tegen piperacilline / tazobactam zijn:

- Inactivatie van de piperacilline-component door de bètalactamases die niet geremd worden door tazobactam: bètalactamases van de molulaire klassen B, C en D. Bovendien biedt tazobactam geen bescherming tegen ESBL's (*Extended Spectrum Beta-Lactamases*) in de enzymgroep met moleculaire klasse A en D.
- Verandering van penicilline-bindende eiwitten (PBP's, *penicillin binding proteins*), waardoor de affiniteit van piperacilline voor de moleculaire bindingsplaats in bacteriën wordt verlaagd.

Bovendien kunnen veranderingen in de permeabiliteit van de bacteriemembraan en expressie van multidrug-effluxpompen bacteriële resistentie tegen piperacilline / tazobactam veroorzaken of bevorderen, in het bijzonder in gramnegatieve bacteriën.

Breekpunten

Klinische MRC-breekpunten volgens EUCAST voor piperacilline / tazobactam (2009-12-02, v 1). Voor het testen van de gevoeligheid is de concentratie tazobactam vastgezet op 4 mg/l

Pathogeen	Soortgerelateerde breekpunten ($S \leq R >$)
Enterobacteriaceae	8/16
Pseudomonas	16/16
Anaerobe gramnegatieve en grampositieve bacteriën	8/16
Niet-soortgerelateerde breekpunten	4/16

De gevoeligheid van streptokokken is afgeleid van de gevoeligheid voor penicilline.

De gevoeligheid van stafylokokken is afgeleid van de gevoeligheid voor oxacilline.

Gevoeligheid

De prevalentie van verkregen resistentie kan voor geselecteerde soorten geografisch en in de tijd variëren. Lokale informatie over de resistentie is daarom gewenst, in het bijzonder bij de behandeling van ernstige infecties. Indien nodig dient deskundig advies te worden ingewonnen wanneer de lokale prevalentie van de resistentie zodanig is, dat het nut van het middel bij ten minste enkele typen infecties twijfelachtig is.

Groepering van relevante soorten op basis van gevoeligheid voor piperacilline / tazobactam	
DOORGAANS GEVOELIGE SOORTEN	
<u>Aerobe grampositieve micro-organismen</u>	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , methicilline-gevoelig [‡] <i>Staphylococcus species</i> , coagulase-negatief, methicilline-gevoelig <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptokokken groep B</i>
<u>Aerobe gramnegatieve micro-organismen</u>	<i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenza</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Anaerobe grampositieve micro-organismen</u>	<i>Clostridium species</i> <i>Eubacterium species</i> <i>Peptostreptococcus species</i>
<u>Anaerobe gramnegatieve micro-organismen</u>	<i>Bacteroides fragilis</i> -groep <i>Fusobacterium species</i> <i>Porphyromonas species</i> <i>Prevotella species</i>
SOORTEN WAARBIJ VERKREGEN RESISTENTIE PROBLEMEN KAN OPLEVEREN	
<u>Aerobe grampositieve micro-organismen</u>	<i>Enterococcus faecium</i> ^{§,†} <i>Streptococcus pneumonia</i> <i>Streptococcus viridans</i> -groep
<u>Aerobe gramnegatieve micro-organismen</u>	<i>Acinetobacter baumannii</i> [§] <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter species</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumonia</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia ssp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia species</i>
INHERENT RESISTENTE ORGANISMEN	
<u>Aerobe grampositieve micro-organismen</u>	<i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Aerobe gramnegatieve micro-organismen</u>	<i>Legionella species</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^{+,§}
<u>Overige micro-organismen</u>	<i>Chlamydophila pneumonia</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i>
[§] Soorten die natuurlijke intermediaire gevoeligheid vertonen. [†] Soorten waarvoor hoge-resistentiepercentages (meer dan 50%) zijn waargenomen in één of meer gebieden/landen/regio's binnen de EU. [‡] Alle methicilline-resistente stafylokokken zijn resistent tegen piperacilline / tazobactam.	

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De piekconcentraties piperacilline en tazobactam na toediening van 4 g / 0,5 g in 30 minuten via intraveneuze infusie zijn respectievelijk 298 µg/ml en 34 µg/ml.

Distributie

Zowel van piperacilline als van tazobactam is ongeveer 30% gebonden aan plasma-eiwitten. De eiwitbinding van piperacilline en die van tazobactam worden niet beïnvloed door de aanwezigheid van de andere verbinding. De eiwitbinding van de metaboliet van tazobactam is verwaarloosbaar.

Piperacilline / tazobactam wordt naar veel plaatsen in weefsels en lichaamsvloeistoffen gedistribueerd, waaronder het darmslijmvlies, de galblaas, longen, gal en botten. De gemiddelde weefselconcentraties zijn over het algemeen 50% tot 100% van de plasmaconcentraties. De distributie in cerebrosпинаal vocht is laag bij proefpersonen met niet-ontstoken meninges, net als bij andere penicillines.

Biotransformatie

Piperacilline wordt gemetaboliseerd tot een desethylmetaboliet met weinig microbiologische activiteit. Tazobactam wordt gemetaboliseerd tot een enkele metaboliet waarvan is gevonden dat die geen microbiologische activiteit heeft.

Eliminatie

Piperacilline en tazobactam worden via de nieren geëlimineerd door glomerulaire filtratie en tubulaire secretie.

Piperacilline wordt snel uitgescheiden als onveranderde verbinding, waarbij 68% van de toegediende dosis in de urine terechtkomt. Tazobactam en de metaboliet ervan worden primair via de nieren uitgescheiden, waarbij 80% van de toegediende dosis als onveranderde verbinding en de rest als de enkele metaboliet aanwezig is. Piperacilline, tazobactam en desethylpiperacilline worden ook in de gal uitgescheiden.

Na toediening van een enkele of meerdere doses piperacilline / tazobactam aan gezonde proefpersonen varieerden de plasmahalfwaardetijden van piperacilline en tazobactam van 0,7 tot 1,2 uur. Deze tijden werden niet beïnvloed door de dosis of de duur van de infusie. De eliminatiehalfwaardetijden van piperacilline en tazobactam stijgen bij afnemende renale klaring.

Tazobactam veroorzaakt geen significante veranderingen in de farmacokinetiek van piperacilline. Piperacilline lijkt de klaring van tazobactam enigszins te verlagen.

Speciale populaties

De halfwaardetijden van piperacilline en van tazobactam zijn bij patiënten met levercirrose respectievelijk ongeveer 25% en 18% hoger dan bij gezonde personen.

De halfwaardetijden van piperacilline en tazobactam stijgen bij afnemende renale klaring. De halfwaardetijden van piperacilline en tazobactam stijgen bij een creatinineklaring lager dan 20 ml/min met respectievelijk een factor twee en een factor vier ten opzichte van patiënten met een normale nierfunctie.

Door hemodialyse wordt 30% tot 50% van de piperacilline / tazobactam verwijderd, en daarnaast nog eens 5% van de tazobactamdosis in de vorm van de tazobactammetaboliet. Door peritoneale dialyse worden

respectievelijk ongeveer 6% en 21% van de piperacilline- en tazobactamdoses verwijderd, waarvan tot 18% van de tazobactamdosis wordt verwijderd in de vorm van de tazobactammetabooliet.

Pediatrische patiënten

In een farmacokinetische populatie-analyse was de geschatte klaring voor patiënten met een leeftijd van 9 maanden tot 12 jaar vergelijkbaar met die van volwassenen, met een waarde voor het populatiegemiddelde (SE) van 5,64 (0,34) ml/min/kg. De geschatte klaring van piperacilline is 80% van deze waarde voor pediatrische patiënten met een leeftijd van 2-9 maanden. Het populatiegemiddelde (SE) voor het distributievolume van piperacilline bedraagt 0,243 (0,011) l/kg en is onafhankelijk van de leeftijd.

Oudere patiënten

De gemiddelde halfwaardetijden van piperacilline en tazobactam waren bij ouderen respectievelijk 32% en 55% langer dan bij jongere proefpersonen. Dit verschil kan worden veroorzaakt door leeftijdsafhankelijke wijzigingen in de creatinineklaring.

Ras

Er zijn geen verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van piperacilline of tazobactam tussen gezonde Aziatische (n=9) en Kaukasische (n=9) vrijwilligers die een enkele dosis van 4 g / 0,5 g ontvingen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit. Onderzoeken naar carcinogeniciteit zijn niet uitgevoerd met piperacilline / tazobactam.

In een vruchtbaarheidsonderzoek en algemeen onderzoek naar de effecten op de reproductie bij ratten, waarbij tazobactam of de combinatie piperacilline / tazobactam intraperitoneaal werd toegediend, is een afname gemeld van het aantal jongen per worp en een toename van het aantal foetussen met vertraagde ossificatie en variatie in ribben, samengaan met maternale toxiciteit. De vruchtbaarheid van de F1-generatie en de embryonale ontwikkeling van de F2-generatie waren niet aangetast.

Onderzoeken naar teratogeniciteit met intraveneuze toediening van tazobactam of de combinatie piperacilline / tazobactam bij muizen en ratten toonden een geringe afname van het gewicht van rattenfoetussen aan bij maternaal toxische doses, maar lieten geen teratogene effecten zien.

De peri-/postnatale ontwikkeling was verstoord (verminderd gewicht van jonge dieren, verhoogd aantal doodgeboren dieren, verhoogde mortaliteit bij jonge dieren) in combinatie met maternale toxiciteit na intraperitoneale toediening van tazobactam of de combinatie piperacilline / tazobactam bij ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumedetaat (EDTA)
Citroenzuur-monohydraat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

Wanneer Tazocin gelijktijdig met een ander antibioticum (bijv. aminoglycosiden) wordt gebruikt, moeten de stoffen gescheiden worden toegediend. Wanneer bètalactamantibiotica *in vitro* worden gemengd met een aminoglycoside kan dit leiden tot een substantiële inactivatie van het aminoglycoside.

Tazocin mag niet met andere stoffen worden gemengd in een injectiespuit of een infusiefles, omdat de verenigbaarheid niet is vastgesteld.

Vanwege chemische instabiliteit mag Tazocin niet worden gebruikt in oplossingen die uitsluitend natriumbicarbonaat bevatten.

Tazocin mag niet worden toegevoegd aan bloedproducten of aan hydrolysaten van albumine.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon: 3 jaar

Gereconstitueerde oplossing in injectieflacon

Chemische en fysische stabiliteit na opening is aangetoond gedurende maximaal 24 uur bij 25 °C en gedurende 48 uur bij bewaring in een koelkast bij 2-8 °C, wanneer het poeder is gereconstitueerd met een van de verenigbare oplosmiddelen voor reconstitutie (zie rubriek 6.6).

Verdunde infusie-oplossing

Na reconstitutie is chemische en fysische stabiliteit van verdunde infusie-oplossingen na opening aangetoond gedurende 24 uur bij 25 °C en gedurende 48 uur bij bewaring in een koelkast bij 2-8 °C, wanneer gereconstitueerd met een van de verenigbare oplosmiddelen voor verdere verdunning van de gereconstitueerde oplossing in de voorgestelde verdunningsvolumes (zie rubriek 6.6).

Vanuit microbiologisch standpunt moeten de gereconstitueerde en verdunde oplossingen onmiddellijk worden gebruikt. Indien deze niet onmiddellijk worden gebruikt, vallen de bewaartijden na opening en de voorwaarden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze zouden normaal niet langer dan 12 uur bij 2-8 °C moeten zijn, tenzij de reconstitutie en verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden hebben plaatsgevonden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ongeopende injectieflacons: Bewaren beneden 25 °C.

Voor de bewaarcondities van het opgeloste en verdunde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon van 30 ml van type I-glas met een broombutylrubberen stop en flip-off verzegeling.

Injectieflacon van 70 ml van type I-glas met een broombutylrubberen stop en flip-off verzegeling.

Verpakkingsgrootten: 1, 5, 10, 12 of 25 injectieflacons per doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Reconstitutie en verdunning moeten onder aseptische omstandigheden worden uitgevoerd. De oplossing moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd op aanwezigheid van partikels en verkleuring. De oplossing mag alleen worden gebruikt als hij helder is en vrij van partikels.

Intraveneus gebruik

Reconstitueer elke flacon met het volume oplosmiddel dat is aangegeven in de onderstaande tabel. Gebruik hiervoor één van de verenigbare oplosmiddelen voor reconstitutie. Zwenk de flacon totdat het poeder is opgelost. Bij constant zwenken duurt het reconstitueren doorgaans niet langer dan 5 tot 10 minuten (zie voor overige instructies hieronder).

Inhoud van de injectieflacon	Volume oplosmiddel* dat aan de injectieflacon moet worden toegevoegd
2 g / 0,25 g (2 g piperacilline en 0,25 g tazobactam)	10 ml
4 g / 0,5 g (4 g piperacilline en 0,5 g tazobactam)	20 ml

* Verenigbare oplosmiddelen voor reconstitutie:

- 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride-oplossing voor injectie
- Steriel water voor injecties⁽¹⁾
- Glucose 5%

⁽¹⁾ Het maximale aanbevolen volume steriel water voor injectie per dosis is 50 ml.

De gereconstitueerde oplossingen dienen met een injectiespuit uit de injectieflacon te worden opgezogen. Wanneer reconstitutie is uitgevoerd volgens de gegeven aanwijzingen, levert de inhoud van de flacon die met de injectiespuit wordt opgezogen de hoeveelheid piperacilline en tazobactam die op het etiket staan vermeld.

De gereconstitueerde oplossingen kunnen verder worden verdund tot het gewenste volume (bijv. 50 ml tot 150 ml) met één van de volgende verenigbare oplosmiddelen:

- 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride-oplossing voor injectie
- Glucose 5%
- Dextran 6% in 0,9% natriumchloride
- Ringerlactaatoplossing voor injectie
- Hartmannoplossing
- Ringer-acetaat-oplossing
- Ringer-acetaat/malaat-oplossing

Gelijktijdige toediening met aminoglycosiden

Vanwege de *in vitro* inactivatie van aminoglycosiden door bètalactamantibiotica wordt aangeraden om Tazocin en het aminoglycoside gescheiden toe te dienen. Wanneer gelijktijdige behandeling met aminoglycosiden is geïndiceerd, dienen Tazocin en het aminoglycoside gescheiden te worden gereconstitueerd en verdund.

Onder omstandigheden waarin gelijktijdige toediening wordt aanbevolen, is Tazocin alleen met de volgende aminoglycosiden en onder de volgende condities verenigbaar met gelijktijdige infusie via een Y-koppeling:

Aminoglycoside	Tazocin dosis	Volume oplosmiddel voor Tazocin (ml)	Concentratie-bereik* aminoglycoside (mg/ml)	Aanvaardbare verdunningsmiddelen
Amikacine	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	1,75 – 7,5	0,9% natrium-chloride of 5% glucose
Gentamicine	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	0,7 – 3,32	0,9% natrium-chloride of 5% glucose

*De dosering van het aminoglycoside dien te zijn gebaseerd op het lichaamsgewicht van de patiënt, de status van de infectie (ernstig of levensbedreigend) en de nierfunctie (creatinineklaring).

De verenigbaarheid van Tazocin met andere aminoglycosiden is niet vastgesteld. Alleen voor de in de bovenstaande tabel vermelde concentratie en verdunningsmiddelen voor amikacine en gentamicine en dosering van Tazocin is vastgesteld dat ze gelijktijdig kunnen worden toegediend door infusie via een Y-koppeling. Gelijktijdige toediening via een Y-koppeling op een andere dan de hierboven vermelde wijze kan leiden tot inactivatie van het aminoglycoside door Tazocin.

Zie voor onverenigbaarheden rubriek 6.2.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Uitsluitend voor éénmalig gebruik. Alle ongebruikte oplossing weggooien.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{Tel}>

<{Fax}>

<{E-mail}>

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[nationaal te implementeren]

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

[nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

[nationaal te implementeren]

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website:

ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS EN INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tazocin en verwante namen (zie bijlage I) 2 g / 0,25 g poeder voor oplossing voor infusie

Tazocin en verwante namen (zie bijlage I) 4 g / 0,5 g poeder voor oplossing voor infusie

Piperacilline / tazobactam

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Elke injectieflacon bevat: 2 g piperacilline (als natriumzout) en 0,25 g tazobactam (als natriumzout).

Elke injectieflacon bevat: 4 g piperacilline (als natriumzout) en 0,5 g tazobactam (als natriumzout).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dinatriumedetaat (EDTA) en citroenzuur-monohydraat.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 injectieflacon met poeder voor oplossing voor infusie.

5 x 1 injectieflacon met poeder voor oplossing voor infusie.

10 x 1 injectieflacon met poeder voor oplossing voor infusie.

12 x 1 injectieflacon met poeder voor oplossing voor infusie.

25 x 1 injectieflacon met poeder voor oplossing voor infusie.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Ongeopende injectieflacons: Bewaren beneden 25 °C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

[Zie bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{Tel}>

<{Fax}>

<{E-mail}>

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

[nationaal te implementeren]

BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS

Tazocin

2 g / 0,25 g poeder voor oplossing voor infusie

Tazocin

4 g / 0,5 g poeder voor oplossing voor infusie

Piperacilline / tazobactam

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Aanvullende informatie

1. WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT

Piperacilline behoort bij de geneesmiddelen die bekend staan als "breedspectrum-antibiotica van de penicillinegroep". Het middel kan veel soorten bacteriën doden. Tazobactam kan voorkomen dat bepaalde resistente bacteriën de effecten van piperacilline overleven. Dit betekent dat er meer soorten bacteriën worden gedood wanneer piperacilline samen met tazobactam wordt gegeven.

TAZOCIN wordt gebruikt bij volwassenen en jongvolwassenen om bacterie-infecties te behandelen, zoals infecties van de lagere luchtwegen (longen), de urinewegen (nieren en blaas), de buik, huid of bloed. TAZOCIN kan worden gebruikt om patiënten met bacteriële infecties met lage aantallen witte bloedcellen (verminderde weerstand tegen infecties) te behandelen.

TAZOCIN wordt gebruikt bij kinderen van 2-12 jaar om infecties in de buik, zoals blindedarmonsteking (appendicitis), buikvliesontsteking (peritonitis, een infectie van het vocht en de bekleding van de buikorganen) en galblaasontsteking (cholecystitis) te behandelen. TAZOCIN kan worden gebruikt om patiënten met bacteriële infecties met lage aantallen witte bloedcellen (verminderde weerstand tegen infecties) te behandelen.

Bij bepaalde ernstige infecties kan uw arts overwegen om TAZOCIN in combinatie met andere antibiotica te gebruiken.

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE ZIJN

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken

- U bent allergisch voor een van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder punt 6.
- U bent allergisch voor antibiotica die bekend staan als penicillines, cefalosporines of andere remmers van bètalactamase. U kunt dan ook allergisch zijn voor dit middel.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel

- als u allergieën hebt. Als u meerdere allergieën hebt, moet u uw arts of andere zorgverlener dat zeker vertellen voordat u dit middel krijgt.
- als u vóór uw behandeling diarree hebt of als u tijdens of na uw behandeling diarree krijgt. Zorg in dat geval dat u dit onmiddellijk aan uw arts of andere zorgverlener vertelt. Neem geen enkel middel tegen diarree zonder dit eerst met uw arts te overleggen.
- als u lage concentraties kalium in uw bloed hebt. Misschien wil uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt uw nieren controleren en tijdens de behandeling regelmatig uw bloed onderzoeken.
- als u nier- of leverproblemen hebt, of als u gedialyseerd wordt. Misschien wil uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt uw nieren controleren en tijdens de behandeling regelmatig uw bloed onderzoeken.
- als u bepaalde geneesmiddelen gebruikt (antistollingsmiddelen) om overmatige bloedstolling tegen te gaan (zie ook: "**Gebruikt u nog andere geneesmiddelen**" in deze bijsluiter), of als tijdens de behandeling een onverwachte bloeding optreedt. Als dit het geval is, moet u dit onmiddellijk aan uw arts of andere zorgverlener vertellen.
- als u tijdens de behandeling stuipen krijgt. Als dit het geval is, moet u dit aan uw arts of andere zorgverlener vertellen.
- als u denkt dat u een nieuwe infectie hebt opgelopen of dat een infectie ernstiger wordt. Als dit het geval is, moet u dit aan uw arts of andere zorgverlener vertellen.

Kinderen jonger dan 2 jaar

Piperacillin / tazobactam wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen jonger dan 2 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen

Gebruikt u naast Tazocin nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of andere zorgverlener. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft. Sommige geneesmiddelen kunnen een wisselwerking kan hebben met piperacilline en tazobactam. Hieronder vallen:

- geneesmiddel tegen jicht (probenecide) Dit middel kan zorgen dat piperacilline en tazobactam langer in uw lichaam aanwezig blijven.
- geneesmiddelen om uw bloed te verdunnen of bloedpropjes tegen te gaan (bijv. heparine, warfarine of aspirine).
- geneesmiddelen die worden gebruikt om uw spieren te ontspannen tijdens een operatie. Vertel het uw arts als u onder narcose moet worden gebracht.
- methotrexaat (een geneesmiddel om kanker, artritis of psoriasis te behandelen). Piperacilline en tazobactam kunnen zorgen dat methotrexaat langer in uw lichaam aanwezig blijft.
- geneesmiddelen die de concentratie kalium in uw bloed verlagen (bijvoorbeeld plastabletten of bepaalde middelen tegen kanker).
- geneesmiddelen die de antibiotica tobramycine of gentamycine bevatten. Vertel het uw arts als u nierproblemen hebt.

Effect op laboratoriumtests

Vertel de arts of de laboratoriummedewerkers als u een bloed- of urinemonster moet inleveren dat u TAZOCIN gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u dat u misschien zwanger bent of probeert u zwanger te worden? Vertel dit dan aan uw arts of andere zorgverlener voordat u dit geneesmiddel krijgt. Uw arts zal beslissen of TAZOCIN geschikt is voor u.

Piperacilline en tazobactam kunnen in de buik of via de moedermelk worden overgebracht naar de baby. Als u borstvoeding geeft, zal uw arts beslissen of TAZOCIN geschikt is voor u.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet te verwachten dat TAZOCIN invloed heeft op uw rijvaardigheid en uw vermogen om machines te gebruiken.

Stoffen in dit middel waarmee u rekening moet houden

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

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

U moet hier rekening mee houden als u een gecontroleerd natriumdiet (zoutarm dieet) hebt.

3. HOE GEBRUIKT U DIT MIDDEL

Uw arts of andere zorgverlener geeft u dit geneesmiddel via een infuus in een van uw aderen (druppelinfuus gedurende 30 minuten). De dosis geneesmiddel die u krijgt, is afhankelijk van de aandoening waarvoor u wordt behandeld, uw leeftijd en of u nieraandoeningen hebt.

Volwassenen en jongvolwassenen van 12 jaar en ouder

De gebruikelijke dosering is 4 g / 0,5 g piperacilline / tazobactam, om de 6-8 uur gegeven in één van uw aderen (direct in de bloedsomloop).

Kinderen in de leeftijd van 2 tot 12 jaar

De gebruikelijke dosering voor kinderen met buikinfecties is 100 mg / 12,5 mg piperacilline / tazobactam / kg lichaamsgewicht, om de 8 uur gegeven in één van de aderen (direct in de bloedsomloop). De gebruikelijke dosering voor kinderen met lage aantallen witte bloedcellen is 80 mg / 10 mg piperacilline / tazobactam / kg lichaamsgewicht, om de 6 uur gegeven in één van de aderen (direct in de bloedsomloop).

Uw arts zal de dosis berekenen op basis van het lichaamsgewicht van uw kind, maar de dagelijkse dosis is niet hoger dan 4 g / 0,5 g TAZOCIN.

U blijft TAZOCIN toegediend krijgen totdat de tekenen van infectie volledig verdwenen zijn (5 tot 14 dagen).

Patiënten met nierproblemen

Misschien moet uw arts de dosering van TAZOCIN verlagen of u het middel minder vaak toedienen. Het kan ook zijn dat uw arts uw bloed wil onderzoeken om er zeker van te zijn dat u de juiste dosis krijgt, in het bijzonder wanneer u het geneesmiddel gedurende lange tijd krijgt toegediend.

Heeft u te veel van dit middel gekregen

Omdat TAZOCIN door een arts of andere zorgverlener bij u wordt toegediend, is het niet waarschijnlijk dat u een verkeerde dosis krijgt. Als u echter bijwerkingen krijgt, bijvoorbeeld stuipen, of als u denkt dat u te veel van het geneesmiddel hebt gekregen, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken

Als u denkt dat u een dosis TAZOCIN niet hebt gekregen, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts of andere zorgverlener.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of andere zorgverlener.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan TAZOCIN bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of andere zorgverlener.

De ernstige bijwerkingen van TAZOCIN zijn:

- Gezwollen gezicht, lippen, tong of andere lichaamsdelen
- Kortademigheid, piepende ademhaling of moeite met ademen
- Ernstige huiduitslag, jeuk of bobbeltsjes op de huid
- Geel worden van de ogen of huid
- Beschadiging van bloedcellen (de tekenen zijn: ademnood op onverwachte momenten, rode of bruine urine, bloedneuzen en blauwe plekken)

Als een van de bovenstaande bijwerkingen bij u optreedt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Hieronder staat aangegeven hoe vaak deze bijwerkingen optreden.

Mogelijke bijwerkingen worden vermeld volgens de volgende categorieën:

- Vaak: komen voor bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers
- Soms: komen voor bij 1 tot 10 op de 1.000 gebruikers
- Zelden: komen voor bij 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers
- Zeer zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers

Vaak voorkomende bijwerkingen:

- Diarree, braken, misselijkheid
- Huiduitslag

Soms voorkomende bijwerkingen:

- Slijmvliesontsteking
- (Ongewone) afname van de aantallen witte bloedcellen (leukopenie, neutropenie) en bloedplaatjes (trombocytopenie)
- Allergische reactie
- Hoofdpijn, slapeloosheid
- Lage bloeddruk, ontsteking van de aderen (voelt aan als gevoeligheid of roodheid in het aangetaste gebied)
- Geelzucht (gele vlekken op de huid of in het wit van de ogen), ontsteking van het mondslijmvlies, verstopping (obstipatie), indigestie, maagklachten
- Verhoging van bepaalde enzymen in het bloed (verhoogd alanine-aminotransferase, verhoogd aspartaat-aminotransferase)
- Jeuk, netelroos
- Verhoging van een product van de spierstofwisseling in het bloed (verhoogd bloedcreatinine)

- Koorts, reactie op de plaats van de injectie
- Infectie door een gistsoort (Candida-superinfectie).

Zelden voorkomende bijwerkingen:

- (Ongewone) afname van het aantal rode bloedcellen of bloedkleurstof / hemoglobine, (ongewone) afname van het aantal rode bloedcellen door voortijdige afbraak (degradatie) (hemolytische anemie), kleine bloedingstoringen (purpura), bloedneus (epistaxis) en verlengde bloedingstijd, (ongewone) stijging van een bepaald type witte bloedcellen (eosinofilie)
- Ernstige allergische reactie (anafylactische/anafylactoïde reactie, inclusief shock)
- Blozend rode huid
- Een bepaalde vorm van darminfectie (pseudomembraneuze colitis), buikpijn
- Ontsteking van de lever (hepatitis), stijging van een product van de afbraak van bloedkleurstof (bilirubine), stijging van bepaalde enzymen in het bloed (verhoogd alkalische fosfatase in bloed, verhoogd gamma-glutamyltransferase)
- Huidreacties met roodheid en vorming van huidwondjes (exantheem, erythema multiforme), huidreacties met blaarvorming (bulleuze dermatitis)
- Pijn in spieren en gewrichten
- Slechte werking van de nieren en nierklachten
- Koude rillingen / stijfheid.

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen:

- Ernstige afname van granulaire witte bloedcellen (agranulocytose), ernstige afname van rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes (pancytopenie)
- Verlenging van de benodigde tijd voor de vorming van bloedpropjes (verlengde partiële tromboplastinetijd, verlengde protrombinetijd), ongewone resultaten van laboratoriumtests (positieve directe coombstest), stijging van het aantal bloedplaatjes (trombocytemie)
- Afname van de hoeveelheid kalium in het bloed (hypokaliëmie), afname van het bloedsuikergehalte (glucose), afname van het bloedeiwit albumine, afname van de totale hoeveelheid eiwit in het bloed
- Loslating van de bovenste huidlaag over het hele lichaam (toxische epidermale necrose), ernstige allergische reacties over het hele lichaam met uitslag van de huid en de slijmvliezen en verscheidene uitbraken van huiduitslag (stevens-johnsonsyndroom)
- Verhoogde hoeveelheid ureum in het bloed

Behandeling met piperacilline is in verband gebracht met het vaker voorkomen van koorts en huiduitslag bij patiënten met cystische fibrose.

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op de injectieflacon na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Ongeopende injectieflacons: Bewaren beneden 25 °C.

Uitsluitend voor éénmalig gebruik. Alle ongebruikte oplossing weggooien.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die niet meer nodig zijn. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen zo niet in het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in dit middel

- De werkzame stoffen in dit middel zijn piperacilline en tazobactam.
Elke injectieflacon bevat 2 g piperacilline (als natriumzout) en 0,25 g tazobactam (als natriumzout).
Elke injectieflacon bevat 4 g piperacilline (als natriumzout) en 0,5 g tazobactam (als natriumzout).
- De andere stoffen in dit middel zijn citroenzuur-monohydraat en dinatriumedetaat (EDTA).

Hoe ziet TAZOCIN eruit en hoeveel zit er in een verpakking

TAZOCIN 2 g / 0,25 g is een wit tot gebroken wit poeder dat wordt geleverd in een injectieflacon. Verpakkingen bevatten 1, 5, 10, 12 of 25 injectieflacons.

TAZOCIN 4 g / 0,5 g is een wit tot gebroken wit poeder dat wordt geleverd in een injectieflacon. Verpakkingen bevatten 1, 5, 10, 12 of 25 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

[Zie bijlage I - nationaal te implementeren]

Fabrikant:

[Zie bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{Tel}>

<{Fax}>

<{E-mail}>

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

[Zie bijlage I - nationaal te implementeren]

Deze bijsluiter is goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

[nationaal te implementeren]

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website:

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Instructies voor gebruik

TAZOCIN wordt toegediend via intraveneuze infusie (een druppelinfuus gedurende 30 minuten).

Intraveneus gebruik

Reconstitueer elke flacon met het volume oplosmiddel dat is aangegeven in de onderstaande tabel. Gebruik hiervoor één van de verenigbare oplosmiddelen voor reconstitutie. Zwenk de flacon totdat het poeder is opgelost. Bij constant zwenken duurt het reconstitueren doorgaans niet langer dan 5 tot 10 minuten (zie voor overige instructies hieronder).

Inhoud van de injectieflacon	Volume oplosmiddel* dat aan de injectieflacon moet worden toegevoegd
2 g / 0,25 g (2 g piperacilline en 0,25 g tazobactam)	10 ml
4 g / 0,50 g (4 g piperacilline en 0,5 g tazobactam)	20 ml

*Verenigbare oplosmiddelen voor reconstitutie:

- 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride-oplossing voor injectie
- Steriel water voor injecties⁽¹⁾
- Glucose 5%

⁽¹⁾ Het maximale aanbevolen volume steriel water voor injectie per dosis is 50 ml.

De gereconstitueerde oplossingen dienen met een injectiespuit uit de injectieflacon te worden opgezogen. Wanneer reconstitutie is uitgevoerd volgens de gegeven aanwijzingen, levert de inhoud van de flacon die met de injectiespuit wordt opgezogen de hoeveelheid piperacilline en tazobactam die op het etiket staan vermeld.

De gereconstitueerde oplossingen kunnen verder worden verdund tot het gewenste volume (bijv. 50 ml tot 150 ml) met één van de volgende verenigbare oplosmiddelen:

- 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride-oplossing voor injectie
- Glucose 5%
- Dextran 6% in 0,9% natriumchloride
- Ringerlactaatoplossing voor injectie
- Hartmannoplossing
- Ringer-acetaatoplossing
- Ringer-acetaat/malaat-oplossing

Gevallen van onverenigbaarheid

Wanneer TAZOCIN gelijktijdig met een ander antibioticum (bijv. aminoglycosiden) wordt gebruikt, moeten de stoffen gescheiden worden toegediend. Wanneer bètalactamantibiotica *in vitro* worden gemengd met aminoglycosiden kan dit leiden tot een substantiële inactivatie van het aminoglycoside. Het is echter vastgesteld dat amikacine en gentamicine, met bepaalde verdunningsmiddelen en in specifieke concentraties, *in vitro* verenigbaar zijn met TAZOCIN (zie: "**Gelijktijdige toediening van TAZOCIN en aminoglycosiden**" hieronder).

TAZOCIN mag niet met andere stoffen worden gemengd in een injectiespuit of een infusiefles, omdat de verenigbaarheid niet is vastgesteld.

Vanwege chemische instabiliteit mag TAZOCIN niet worden gebruikt met oplossingen die uitsluitend natriumbicarbonaat bevatten.

TAZOCIN is verenigbaar met Ringer-acetaatoplossing en kan via een Y-koppeling gelijktijdig hiermee worden toegediend.

TAZOCIN mag niet worden toegevoegd aan bloedproducten of aan hydrolysaten van albumine.

Gelijktijdige toediening van TAZOCIN en aminoglycosiden

Vanwege de *in vitro* inactivatie van aminoglycosiden door bètalactamantibiotica wordt aangeraden om TAZOCIN en het aminoglycoside gescheiden toe te dienen. Wanneer gelijktijdige behandeling met aminoglycosiden is geïndiceerd, dienen TAZOCIN en het aminoglycoside gescheiden te worden gereconstitueerd en verdund.

Onder omstandigheden waarin gelijktijdige toediening wordt aanbevolen, is TAZOCIN alleen met de volgende aminoglycosiden en onder de volgende condities verenigbaar met gelijktijdige infusie via een Y-koppeling:

Aminoglycoside	TAZOCIN dosis	Volume oplosmiddel voor TAZOCIN (ml)	Concentratie-bereik* aminoglycoside (mg/ml)	Aanvaardbare verdunningsmiddelen
Amikacine	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	1,75 – 7,5	0,9% natrium-chloride of 5% glucose
Gentamicine	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	0,7 – 3,32	0,9% natrium-chloride of 5% glucose

*De dosering van het aminoglycoside dien te zijn gebaseerd op het lichaamsgewicht van de patiënt, de status van de infectie (ernstig of levensbedreigend) en de nierfunctie (creatinineklaring).

De verenigbaarheid van TAZOCIN met andere aminoglycosiden is niet vastgesteld. Alleen voor de in de bovenstaande tabel vermelde concentratie en verdunningsmiddelen voor amikacine en gentamicine en dosering van TAZOCIN is vastgesteld dat ze gelijktijdig kunnen worden toegediend door infusie via een Y-koppeling. Gelijktijdige toediening via een Y-koppeling op een andere dan de hierboven vermelde wijze kan leiden tot inactivatie van het aminoglycoside door TAZOCIN.