

Vedlegg III

Preparatomtale, merking og pakningsvedlegg

Merk: Denne preparatomtale, merking og pakningsvedlegg er den versjonen som er gjeldende ved kommisjonsvedtaket.

Etter kommisjonsvedtaket vil medlemslandets kompetente myndigheter sammen med referanselandet (RMS) oppdatere produktinformasjonen ved behov. Denne preparatomtale, merking og pakningsvedlegg vil derfor ikke nødvendigvis representere gjeldende tekst.

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tazocin og andre berørte navn (se Vedlegg I) 2 g / 0,25 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning

Tazocin og andre berørte navn (se Vedlegg I) 4 g / 0,5 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning

[Se Vedlegg I - Fylles ut nasjonalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder piperacillin (som natriumsalt) tilsvarende 2 g og tazobaktam (som natriumsalt) tilsvarende 0,25 g.

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

Hvert hetteglass inneholder piperacillin (som natriumsalt) tilsvarende 4 g og tazobaktam (som natriumsalt) tilsvarende 0,5 g.

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

Hjelpestoffer:

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning.

Hvitt til off white pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Tazocin er indisert for behandling av følgende infeksjoner hos voksne og barn over 2 år (se pkt. 4.2 og 5.1):

Voksne og ungdom

- Alvorlig pneumoni, inkludert sykehuservrevet og respiratorrelatert pneumoni
- Urinveisinfeksjoner (inkludert pyelonefritt) med komplikasjoner
- Intraabdominale infeksjoner med komplikasjoner
- Hud- og bløtvevsinfeksjoner (inkludert diabetes fotinfeksjoner) med komplikasjoner

Behandling av pasienter med bakteremi som opptrer i forbindelse med, eller mistenkes å være forbundet med, noen av de ovennevnte infeksjoner.

Tazocin kan brukes ved behandling av pasienter med nøytropeni og feber mistenkt forårsaket av en bakterieinfeksjon.

Barn 2 til 12 år

- Intraabdominale infeksjoner med komplikasjoner

Tazocin kan brukes ved behandling av barn med nøytropeni og feber mistenkt forårsaket av en bakterieinfeksjon.

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dose og doseringsfrekvens for Tazocin avhenger av infeksjonens alvorlighetsgrad og lokalisering samt forventede patogener.

Voksne og ungdom

Infeksjoner

Den vanlige dosen er 4 g piperacillin / 0,5 g tazobaktam hver 8. time.

Ved sykehuspneumoni og bakterieinfeksjoner hos pasienter med nøytropeni, er den anbefalte dosen 4 g piperacillin / 0,5 g tazobaktam hver 6. time. Dette regimet kan også være relevant for behandling av pasienter med andre indiserte infeksjoner, hvis særlig alvorlige.

Følgende tabell oppsummerer behandlingsfrekvens og anbefalt dose for voksne og ungdom etter indikasjon eller tilstand:

Behandlingsfrekvens	Tazocin 4 g / 0,5 g
Hver 6. time	Alvorlig pneumoni
	Voksne med nøytropeni og feber mistenkt forårsaket av en bakterieinfeksjon
Hver 8. time	Urinveisinfeksjoner (inkludert pyelonefritt) med komplikasjoner
	Intraabdominale infeksjoner med komplikasjoner
	Hud- og bløtvevsinfeksjoner (inkludert diabetes fotinfeksjoner)

Nedsatt nyrefunksjon

Den intravenøse dosen bør tilpasses grad av nedsatt nyrefunksjon som følger (hver pasient må overvåkes nøye for tegn på substans toksisitet, og legemidlets dose og doseringsintervall bør tilpasses deretter):

Kreatininclearance (ml/minutt)	Tazocin (anbefalt dose)
> 40	Dosejustering ikke nødvendig
20-40	Foreslått maksimaldose: 4 g / 0,5 g hver 8. time
< 20	Foreslått maksimaldose: 4 g / 0,5 g hver 12. time

Til pasienter i hemodialyse bør det gis en tilleggsdose av piperacillin / tazobaktam 2 g / 0,25 g etter hver dialyseperiode, da hemodialyse fjerner 30 %-50 % piperacillin på 4 timer.

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Dose hos eldre pasienter

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre med normal nyrefunksjon eller kreatininclearance over 40 ml/minutt.

Pediatrisk populasjon (2-12 år)

Infeksjoner

Følgende tabell oppsummerer behandlingsfrekvens og dose etter kroppsvekt for pediatriske pasienter på 2-12 år etter indikasjon eller tilstand:

Dose per vekt og behandlingsfrekvens	Indikasjon / tilstand
80 mg piperacillin / 10 mg tazobaktam per kg kroppsvekt / hver 6. time	Barn med nøytropeni og feber mistenkt forårsaket av bakterieinfeksjon*
100 mg piperacillin / 12,5 mg tazobaktam per kg kroppsvekt / hver 8. time	Intraabdominale infeksjoner med komplikasjoner*

* Skal ikke overskride maksimalt 4 g / 0,5 g per dose over 30 minutter.

Nedsatt nyrefunksjon

Den intravenøse dosen bør tilpasses grad av nedsatt nyrefunksjon som følger (hver pasient må overvåkes nøye for tegn på substans toksisitet, og legemidlets dose og doseringsintervall bør tilpasses deretter):

Kreatininclearance (ml/minutt)	Tazocin (anbefalt dose)
> 50	Dosejustering ikke nødvendig.
≤ 50	70 mg piperacillin / 8,75 mg tazobaktam / kg hver 8. time.

Til barn i hemodialyse bør det gis en tilleggsdose på 40 mg piperacillin / 5 mg tazobaktam / kg etter hver dialyseperiode.

Bruk hos barn under 2 år

Sikkerhet og effekt av Tazocin hos barn på 0-2 år er ikke fastsatt.

Det finnes ingen tilgjengelige data fra kontrollerte kliniske studier.

Behandlingstid

Vanlig behandlingstid ved de fleste indikasjoner er 5-14 dager. Behandlingstiden avhenger imidlertid av infeksjonens alvorlighetsgrad, patogen(er) og pasientens kliniske og bakteriologiske utvikling.

Administrasjonsmåte

Tazocin 2 g / 0,25 g kan gis ved intravenøs infusjon (over 30 minutter).

Tazocin 4 g / 0,5 g kan gis ved intravenøs infusjon (over 30 minutter).

For instruksjoner vedrørende rekonstituering, se punkt 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene, andre penicilliner eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.

Tidligere akutt, alvorlig allergisk reaksjon overfor andre betalaktamvirkestoffer (f.eks. cefalosporin, monobaktam eller karbapenem).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved valg av piperacillin / tazobaktam til behandling av den enkelte pasient bør det tas hensyn til egnethet av bredspektret semisyntetisk penicillin, basert på faktorer som infeksjonens alvorlighetsgrad og prevalens av resistens overfor andre egnede antibakterielle midler.

Før oppstart av behandling med Tazocin, bør det foretas grundig utspørring med hensyn til tidligere overfølsomhetsreaksjoner overfor penicilliner, andre betalaktamer (f.eks. cefalosporin, monobaktam eller karbapenem) og andre allergener. Alvorlige og av og til fatale overfølsomhetsreaksjoner (anafylaktiske/anafylaktoide [inkludert sjokk]) er rapportert hos pasienter som har fått behandling med penicilliner, inkludert piperacillin / tazobaktam. Det er mer sannsynlig at disse reaksjonene oppstår hos personer med tidligere følsomhet for flere allergener. Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner krever seponering av antibiotikumet, og kan kreve bruk av adrenalin og andre akutttiltak.

Antibiotikainduisert pseudomembranøs kolitt kan manifesteres ved alvorlig, vedvarende diaré som kan være livstruende. Symptomer på pseudomembranøs kolitt kan oppstå under eller etter antibakteriell behandling. I slike tilfeller bør Tazocin seponeres.

Behandling med Tazocin kan gi opphav til resistente organismer, som kan medføre superinfeksjoner.

Blødningsmanifestasjoner har forekommet hos enkelte pasienter som får betalaktamantibiotika. Disse reaksjonene har av og til vært forbundet med unormale koagulasjonstester, som koagulasjonstid, blodplateaggregasjon og protrombintid, og det er mer sannsynlig at de oppstår hos pasienter med nyresvikt. Ved blødningsmanifestasjoner bør antibiotikumet seponeres og egnet behandling startes.

Leukopeni og nøytropeni kan oppstå, spesielt ved langtidsbehandling, og regelmessig vurdering av hematopoetisk funksjon bør derfor foretas.

Som ved behandling med andre penicilliner, kan det oppstå nevrologiske komplikasjoner i form av kramper ved bruk av høye doser, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Hvert hetteglass med Tazocin 2 g / 0,25 g inneholder 5,58 mmol (128 mg) natrium, og Tazocin 4 g / 0,5 g inneholder 11,16 mmol (256 mg) natrium. Dette bør tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

Hypokalemi kan oppstå hos pasienter med små kaliumreserver og hos de som får samtidige legemidler som kan redusere kaliumnivået. Regelmessige elektrolyttmålinger kan være tilrådelig hos slike pasienter.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ikke-depolariserende muskelrelaksantia

Piperacillin brukt sammen med vekuronium har vært involvert ved forlengelse av vekuroniums nevromuskulærblokade. Grunnet tilsvarende virkningsmekanismer forventes det at nevromuskulærblokade forårsaket av alle ikke-depolariserende muskelrelaksantia kan forlenges i nærvær av piperacillin.

Orale antikoagulantia

Ved samtidig bruk av heparin, orale antikoagulantia og andre substanser som kan påvirke blodkoagulasjonssystemet, inkludert trombocyttfunksjon, bør det tas relevante koagulasjonstester hyppigere og regelmessig.

Metotreksat

Piperacillin kan redusere utskillelsen av metotreksat, og derfor bør serumnivå av metotreksat måles hos pasienter for å unngå substanstoksitet.

Probenecid

Som med andre penicilliner gir samtidig bruk av probenecid og piperacillin / tazobaktam lengre halveringstid og lavere nyreclearance for både piperacillin og tazobaktam, men substansenes maksimale plasmakonsentrasjon påvirkes ikke.

Aminoglykosider

Piperacillin, alene eller sammen med tazobaktam, påvirket ikke signifikant farmakokinetikken til tobramycin hos personer med normal nyrefunksjon eller lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Farmakokinetikken til piperacillin, tazobaktam og M1-metabolitten ble heller ikke signifikant påvirket av tobramycin.

Piperacillin er vist å inaktivere tobramycin og gentamicin hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon.

For informasjon relatert til administrasjon av piperacillin / tazobaktam sammen med aminoglykosider, se punkt 6.2 og 6.6.

Vankomycin

Det er ikke registrert farmakokinetiske interaksjoner mellom piperacillin / tazobaktam og vankomycin.

Påvirkning av laborietester

Ikke-enzymatiske metoder for måling av glukose i urin kan gi falsk-positive resultater, som med andre penicilliner. Derfor anbefales enzymatisk måling av glukose i urin ved behandling med Tazocin.

En rekke kjemiske målemetoder for protein i urin kan gi falsk-positive resultater. Proteinmåling med dip-sticks påvirkes ikke.

Direkte Coombs test kan bli positiv.

Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA-tester kan gi falsk-positive resultater hos pasienter som får Tazocin. Kryssreaksjoner med ikke-*Aspergillus* polysakkarider og polyfuranoser med Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA-test er rapportert.

Positive prøveresultater ved de ovennevnte testene hos pasienter som får Tazocin bør bekreftes ved andre diagnostiske metoder.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av Tazocin hos gravide kvinner.

Studier på dyr har vist utviklingstoksisitet, men ingen holdepunkter for teratogenitet, ved doser som er maternotoksiske (se pkt. 5.3).

Piperacillin og tazobaktam passerer placenta. Piperacillin / tazobaktam skal kun brukes under graviditet hvis klart indisert, dvs. kun hvis forventet nytte oppveier mulig risiko for den gravide kvinnen og fosteret.

Amming

Piperacillin utskilles i lave konsentrasjoner i morsmelk, og tazobaktamkonsentrasjoner i morsmelk er ikke undersøkt. Kvinner som ammer bør kun behandles hvis forventet nytte oppveier mulig risiko for kvinnen og barnet.

Fertilitet

En fertilitetsstudie viste ingen påvirkning av fertilitet og paring etter intraperitoneal administrasjon av tazobaktam eller kombinasjonen piperacillin / tazobaktam hos rotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

De vanligst rapporterte bivirkningene (som forekommer hos 1 til 10 av 100 pasienter) er diaré, oppkast, kvalme og utslett.

I følgende tabell er bivirkninger presentert etter organklassesystem og foretrukket MedDRA-terminologi. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasse-system	Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1000 til < 1/100	Sjeldne ≥ 1/10 000 til < 1/1000	Svært sjeldne (< 1/10 000)
Infeksiøse og parasittære sykdommer		candidasuper-infeksjon		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		leukopeni, nøytropeni, trombocytopeni	anemi, hemolytisk anemi, purpura, epistakse, forlenget blødningstid, eosinofili	agranulocytose, pancytopeni, forlenget aktivert partiell tromboplastintid, forlenget protrombintid, positiv direkte Coombs test, trombocytemi
Forstyrrelser i immunsystemet		overfølsomhet	anafylaktisk/ anafylaktoid reaksjon (inkludert sjokk)	
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer				hypokalemi, redusert blodsukker, redusert albumin i blod, redusert totalprotein i blod
Nevrologiske sykdommer		hodepine, søvnløshet		
Karsykdommer		hypotensjon, tromboflebitt, flebitt	rødming	
Gastrointestinale sykdommer	diaré, oppkast, kvalme	gulsott, stomatitt, forstoppelse, dyspepsi	pseudo-membranøs kolitt, abdominalsmerter	

Organklasse-system	Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1000 til < 1/100	Sjeldne ≥ 1/10 000 til < 1/1000	Svært sjeldne (< 1/10 000)
Sykdommer i lever og galleveier		økt alaninamino-transferase, økt aspartatamino-transferase	hepatitt, økt bilirubin i blod, økt alkalisk fosfatase i blod, økt gamma-glutamyltransferase	
Hud- og underhuds-sykdommer	utslett, inkludert makulopapulært utslett	urticaria, kløe	erythema multiforme, bulløs dermatitt, eksantem	toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			artralgi, myalgi	
Sykdommer i nyre og urinveier		økt kreatinin i blod	nyresvikt, tubulær interstitiell nefritt	økt blodurea
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		feber, reaksjon på injeksjonsstedet	frysninger	

Piperacillinbehandling har vært forbundet med økt insidens av feber og utslett hos pasienter med cystisk fibrose.

4.9 Overdosering

Symptomer

Det har vært rapporter etter markedsføring om overdosering med piperacillin / tazobaktam. De fleste symptomene, inkludert kvalme, oppkast og diaré, er også rapportert ved vanlig, anbefalt dose. Pasienter kan få nevromuskulær stimulering eller kramper hvis det gis høyere doser intravenøst enn anbefalt (spesielt ved nyresvikt).

Behandling

Ved en overdosering bør piperacillin / tazobaktambehandling seponeres. Det er intet kjent, spesifikt antidot.

Behandling bør være støttende og symptomatisk i samsvar med pasientens kliniske tilstand.

Høye serumkonsentrasjoner av piperacillin eller tazobaktam kan reduseres ved hemodialyse (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk, kombinasjon av penicilliner, inkl. betalaktamasehemmere, ATC-kode: J01C R05

Virkningsmekanisme

Piperacillin, et bredspektret, semisyntetisk penicillin, utøver baktericid aktivitet ved hemming av både septum- og celleveggsyntese.

Tazobaktam, et betalaktam strukturelt beslektet med penicilliner, er en hemmer av mange betalaktamaser, som ofte forårsaker resistens overfor penicilliner og cefalosporiner, men det hemmer ikke AmpC-enzymet eller metallobetalaktamaser. Tazobaktam utvider piperacillins antibiotiske spekter til å omfatte mange betalaktamaseproduserende bakterier som har ervervet resistens overfor piperacillin alene.

Farmakokinetikk/farmakodynamikkforhold

Tid over minste hemmende konsentrasjon ($T > MIC$) anses å være viktigste farmakodynamikkfaktor med hensyn til piperacillins effekt.

Resistensmekanisme

De to viktigste resistensmekanismene overfor piperacillin / tazobaktam er:

- Inaktivering av piperacillinkomponenten forårsaket av betalaktamaser som ikke hemmes av tazobaktam: betalaktamaser i molekylærklasse B, C og D. I tillegg gir ikke tazobaktam beskyttelse mot betalaktamaser med utvidet spekter (ESBL) i molekylærklasse A- og D-enzymgrupper.
- Endring av penicillinbindende proteiner (PBP), som medfører reduksjon av piperacillins affinitet til molekylærmålet hos bakterier.

I tillegg kan endringer i bakteriemembranpermeabilitet, samt uttrykk av pumper for utpumping av multiple legemidler, forårsake eller bidra til bakterieresistens overfor piperacillin / tazobaktam, spesielt hos gramnegative bakterier.

Grenseverdier

EUCAST kliniske MIC-grenseverdier for piperacillin / tazobaktam (2009-12-02, v 1).
For følsomhetstesting er konsentrasjonen av tazobaktam satt til 4 mg/l

Patogen	Artsrelaterte grenseverdier ($S \leq R >$)
Enterobakterier	8/16
Pseudomonas	16/16
Gramnegative og grampositive anaerobe	8/16
Ikke-artsrelaterte grenseverdier	4/16

Følsomheten til streptokokker er relatert til penicillinfølsomheten.

Følsomheten til stafylokokker er relatert til oksacillinfølsomheten.

Følsomhet

Prevalensen av ervervet resistens kan variere geografisk og over tid for utvalgte arter, og lokal resistensinformasjon er ønskelig, særlig ved behandling av alvorlige infeksjoner. Ved behov bør det innhentes ekspertråd når lokal resistensprevalens er slik at legemidlets nytteverdi hos noen infeksjonstyper er usikker.

Gruppering av relevante arter ut fra piperacillin / tazobaktamfølsomhet
ARTER SOM VANLIGVIS ER FØLSOMME
<u>Aerobe grampositive mikroorganismer</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , meticillinfølsomme [£] <i>Staphylococcus</i> -arter, koagulasenegative, meticillinfølsomme <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococci</i> , gruppe B
<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>Fusobakterium</i> -arter <i>Porphyromonas</i> -arter <i>Prevotella</i> -arter
ARTER HVOR ERVERVET 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>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia ssp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> -arter
OPPRINNELIG RESISTENTE ORGANISMER
<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>Chlamydia pneumonia</i>
<i>Mycoplasma pneumonia</i>
[§] Arter med naturlig middels følsomhet. ⁺ Arter hvor det er observert høy resistensandel (over 50 %) i ett eller flere EU-områder/land/regioner. [£] Alle meticillinresistente stafylokokker er resistente overfor piperacillin / tazobaktam.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Maksimal konsentrasjoner av piperacillin og tazobaktam etter at 4 g / 0,5 g er gitt ved 30 minutters intravenøs infusjon er henholdsvis 298 µg/ml og 34 µg/ml.

Distribusjon

Piperacillin og tazobaktam er ca. 30 % bundet til plasmaproteiner. Proteinbinding av piperacillin og tazobaktam påvirkes ikke av hverandres nærvær. Proteinbinding av tazobaktams metabolitt er ubetydelig.

Piperacillin / tazobaktam har omfattende distribusjon til vev og kroppsvæsker, inkludert tarmslimhinne, galleblære, lunge, galle og skjelett. Gjennomsnittlig vevskonsentrasjon er vanligvis 50 til 100 % av plasmakonsentrasjonen. Distribusjon til cerebrospinalvæske er lav hos individer uten hjernehinnebetennelse, som med andre penicilliner.

Biotransformasjon

Piperacillin metaboliseres til en mindre vesentlig, mikrobiologisk aktiv desetylm metabolitt. Tazobaktam metaboliseres til én metabolitt, som er funnet å være mikrobiologisk inaktiv.

Eliminasjon

Piperacillin og tazobaktam elimineres via nyrene ved glomerulær filtrasjon og tubulær sekresjon.

Piperacillin utskilles raskt som uendret substans, og 68 % av administrert dose gjenfinnes i urin. Tazobaktam og dets metabolitt elimineres hovedsakelig ved nyreutskillelse, og 80 % av administrert dose gjenfinnes som uendret substans og resten som den ene metabolitten. Piperacillin, tazobaktam og desetylpiperacillin utskilles også i galle.

Etter enkle og gjentatte doser av piperacillin / tazobaktam til friske forsøkspersoner varierte plasmahalveringstiden til piperacillin og tazobaktam fra 0,7 til 1,2 timer, og den ble ikke påvirket av dose eller infusjonstid. Eliminasjonshalveringstiden til både piperacillin og tazobaktam øker med fallende nyreclearance.

Tazobaktam medfører ingen signifikante endringer i piperacillins farmakokinetikk. Piperacillin synes å redusere tazobaktams clearance litt.

Spesielle populasjoner

Halveringstiden til piperacillin og tazobaktam er økt med henholdsvis ca. 25 % og 18 % hos pasienter med levercirrhose sammenlignet med friske forsøkspersoner.

Halveringstiden til piperacillin og tazobaktam øker med fallende kreatininclearance. Økningen i halveringstid er to og fire ganger for henholdsvis piperacillin og tazobaktam ved kreatininclearance under 20 ml/minutt sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon.

Hemodialyse fjerner 30 % til 50 % av piperacillin / tazobaktam, og ytterligere 5 % av tazobaktamdosen fjernes i form av tazobaktammetabolitten. Peritonealdialyse fjerner henholdsvis ca. 6 % og 21 % av piperacillin- og tazobaktamdosen, og inntil 18 % av tazobaktamdosen fjernes i form av tazobaktammetabolitten.

Pediatrisk populasjon

I en populasjons-PK-analyse var anslått clearance for pasienter på 9 måneder til 12 år sammenlignbar med den hos voksne, med et populasjonsgjennomsnitt (SE) på 5,64 (0,34) ml/minutt/kg.

Piperacillinclearance er anslått til 80 % av denne verdien for pediatriske pasienter på 2-9 måneder. Populasjonsgjennomsnitt (SE) for piperacillins distribusjonsvolum er 0,243 (0,011) l/kg og uavhengig av alder.

Eldre pasienter

Gjennomsnittlig halveringstid for piperacillin og tazobaktam var henholdsvis 32 % og 55 % lengre hos eldre sammenlignet med yngre individer. Denne forskjellen kan skyldes aldersrelaterte endringer i kreatininclearance.

Rase

Det ble ikke observert forskjeller i piperacillins eller tazobaktams farmakokinetikk mellom asiatiske (n=9) og kaukasiske (n=9) friske forsøkspersoner som fikk 4 g / 0,5 g enkeltdoser.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet. Det er ikke utført karsinogenisitetsstudier med piperacillin / tazobaktam.

En studie av fertilitet og generell reproduksjon hos rotter ved intraperitoneal administrasjon av tazobaktam eller kombinasjonen piperacillin / tazobaktam viste redusert kullstørrelse og økt antall fostre med forsinket forbening og ribbensvariasjoner sammenfallende med maternotoksisitet. Fertilitet i F1-generasjonen og embryoutvikling i F2-generasjon ble ikke påvirket. Teratogenitetsstudier med intravenøs administrasjon av tazobaktam eller kombinasjonen piperacillin / tazobaktam hos mus og rotter viste lett redusert fostervekt hos rotter ved maternotoksiske doser, men viste ingen teratogene effekter.

Peri-/postnatal utvikling ble påvirket (redusert vekt hos avkom, økt antall dødfødsler, økt mortalitet hos avkom) sammenfallende med maternotoksisitet etter intraperitoneal administrasjon av tazobaktam eller kombinasjonen piperacillin / tazobaktam hos rotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Edetatdinatrium (EDTA)
Sitronsyremonohydrat

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

Når Tazocin brukes samtidig med andre antibiotika (f.eks. aminoglykosider), må substansene gis separat. Blanding av betalaktamantibiotika med et aminoglykosid in vitro kan medføre betydelig inaktivering av aminoglykosidet.

Tazocin bør ikke blandes med andre substanser i sprøyte eller infusjonsflaske da kompatibilitet ikke er utredet.

På grunn av kjemisk ustabilitet bør Tazocin ikke brukes i oppløsninger inneholdende kun natriumbikarbonat.

Tazocin bør ikke tilsettes blodprodukter eller albuminhydrolysater.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass: 3 år

Rekonstituert oppløsning i hetteglass

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er vist i inntil 24 timer ved 25 °C og 48 timer ved oppbevaring i kjøleskap ved 2-8 °C, etter rekonstituering med en av de kompatible væskene til rekonstituering (se pkt. 6.6).

Fortynnet infusjonsoppløsning

Det er vist kjemisk og fysisk bruksstabilitet av fortynnede infusjonsvæsker i 24 timer ved 25 °C og 48 timer ved oppbevaring i kjøleskap ved 2-8 °C, etter fortynning med en av de kompatible væskene til fortynning av rekonstituert oppløsning og foreslåtte fortynningsvolumer (se pkt. 6.6).

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør rekonstituerte og fortynnede oppløsninger brukes omgående. Dersom de ikke brukes omgående, er bruker ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser før bruk, vanligvis ikke lengre enn 12 timer ved 2-8 °C, hvis ikke rekonstituering og fortynning er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Uåpnede hetteglass: Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevaringsbetingelser for rekonstituert og fortynnet legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

30 ml hetteglass av type I-glass med brombutylgummipropp og vippeforsegling.

70 ml hetteglass av type I-glass med brombutylgummipropp og vippeforsegling.

Pakningsstørrelser: 1, 5, 10, 12 eller 25 hetteglass per eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Rekonstituering og fortynning skal utføres under aseptiske forhold. Oppløsningen skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrasjon. Oppløsningen skal kun brukes hvis den er klar og partikkelfri.

Intravenøs bruk

Rekonstituer hvert hetteglass med væskevolumet angitt i tabellen under, og en av de kompatible væskene til rekonstituering. Sving på hetteglasset til pulveret er oppløst. Ved konstant bevegelse løses det vanligvis opp innen 5 til 10 minutter (for detaljer vedrørende håndtering, se nedenfor).

Hetteglassets innhold	Volum av væske* som skal tilsettes hetteglasset
2 g / 0,25 g (2 g piperacillin og 0,25 g tazobaktam)	10 ml
4 g / 0,5 g (4 g piperacillin og 0,5 g tazobaktam)	20 ml

*** Kompatible væsker til rekonstituering:**

- 0,9 % (9 mg/ml) natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning
- Sterilt vann til injeksjonsvæsker⁽¹⁾
- Glukose 5 %

⁽¹⁾ Maksimalt anbefalt volum av sterilt vann til injeksjonsvæsker per dose er 50 ml.

Rekonstituert oppløsning trekkes opp av hetteglasset med en sprøyte. Ved rekonstituering som anvist vil hetteglassets innhold trukket opp med sprøyte gi deklart mengde piperacillin og tazobaktam.

Rekonstituert oppløsning kan fortynnes til ønsket volum (f.eks. 50 ml til 150 ml) med en av følgende kompatible væsker:

- 0,9 % (9 mg/ml) natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning
- Glukose 5 %
- Dekstran 6 % i 0,9 % natriumklorid
- Ringer-laktat injeksjonsvæske
- Hartmanns oppløsning
- Ringer-acetat
- Ringer-acetat/malat

Samtidig bruk av aminoglykosider

På grunn av betalaktamantibiotikas *in vitro*-inaktivering av aminoglykosidet, anbefales separat administrasjon av Tazocin og aminoglykosidet. Tazocin og aminoglykosidet bør rekonstitueres og fortynnes separat når samtidig bruk av aminoglykosider er indisert.

Under omstendigheter hvor samtidig administrasjon anbefales, er Tazocin kompatibelt ved samtidig administrasjon kun ved Y-settinfusjon med følgende aminoglykosider og følgende betingelser:

Aminoglykosid	Tazocin dose	Tazocin volum av fortynningsvæske (ml)	Aminoglykosid-konsentrasjons-område* (mg/ml)	Akseptable fortynningsvæsker
Amikacin	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	1,75 – 7,5	0,9 % natriumklorid eller 5 % glukose
Gentamicin	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	0,7 – 3,32	0,9 % natriumklorid eller 5 % glukose

* Aminoglykosiddosen bør baseres på pasientens vekt, infeksjonsstatus (alvorlig eller livstruende) og nyrefunksjon (kreatininclearance).

Kompatibilitet mellom Tazocin og andre aminoglykosider er ikke fastsatt. Kun konsentrasjoner og fortynningsvæsker for amikacin og gentamicin med dosene av Tazocin angitt i tabellen over er fastsatt som kompatible for samtidig administrasjon ved Y-settinfusjon. Samtidig administrasjon via Y-sett på annen måte enn angitt over kan medføre at Tazocin inaktiverer aminoglykosidet.

Se pkt. 6.2 for uforlikeligheter.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Til engangsbruk. Kast ubrukt oppløsning.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

[Se Vedlegg I - Fylles ut nasjonalt]

{Navn og adresse}

<{tlf}>

<{faks}>

<{e-post}>

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

[Fylles ut nasjonalt]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

[Fylles ut nasjonalt]

10. OPPDATERINGSDATO

[Fylles ut nasjonalt]

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til:

MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

ESKE OG HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tazocin og andre berørte navn (se Vedlegg I) 2 g / 0,25 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning

Tazocin og andre berørte navn (se Vedlegg I) 4 g / 0,5 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning

Piperacillin / tazobaktam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 2 g piperacillin (som natriumsalt) og 0,25 g tazobaktam (som natriumsalt).

Hvert hetteglass inneholder 4 g piperacillin (som natriumsalt) og 0,5 g tazobaktam (som natriumsalt).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Edetatdinatrium (EDTA) og sitronsyremonohydrat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hetteglass med pulver til infusjonsvæske, oppløsning.

5 x 1 hetteglass med pulver til infusjonsvæske, oppløsning.

10 x 1 hetteglass med pulver til infusjonsvæske, oppløsning.

12 x 1 hetteglass med pulver til infusjonsvæske, oppløsning.

25 x 1 hetteglass med pulver til infusjonsvæske, oppløsning.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Uåpnede hetteglass: Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

[Se Vedlegg I - Fylles ut nasjonalt]

{Navn og adresse}

<{tlf}>

<{faks}>

<{e-post }>

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

[Fylles ut nasjonalt]

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

[Fylles ut nasjonalt]

PAKNINGSVEDLEGG

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

Tazocin
2 g / 0,25 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning
Tazocin
4 g / 0,5 g pulver til infusjonsvæske, oppløsning
piperacillin / tazobaktam

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva TAZOCIN er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker TAZOCIN
3. Hvordan du bruker TAZOCIN
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer TAZOCIN
6. Ytterligere informasjon

1. HVA TAZOCIN ER, OG HVA DET BRUKES MOT

Vær oppmerksom på at legen kan ha foreskrevet legemidlet til en annen bruk og/eller med en annen dosering enn angitt i pakningsvedlegget. Følg alltid legens forskrivning som er angitt på apoteketiketten.

Piperacillin tilhører en legemiddelgruppe som kalles “bredspektrede penicillinantibiotika”. Det kan drepe mange bakterietyper. Tazobaktam kan hindre at noen motstandsdyktige (resistente) bakterier overlever virkningen av piperacillin. Dette betyr at flere bakterietyper drepes når piperacillin og tazobaktam brukes sammen.

TAZOCIN brukes til voksne og ungdom til behandling av bakterieinfeksjoner, som de som rammer nedre luftveier (lunger), urinveier (nyrer og blære), mageregionen, hud eller blod. TAZOCIN kan brukes til behandling av bakterieinfeksjoner hos pasienter med lavt antall hvite blodceller (nedsatt motstand mot infeksjoner).

TAZOCIN brukes hos barn på 2-12 år til behandling av infeksjoner i buken, som blindtarmbetennelse (appendicitt), peritonitt (infeksjon i væske og slimhinner i bukorganer) og galleblæreinfeksjoner. TAZOCIN kan brukes til behandling av bakterieinfeksjoner hos pasienter med lavt antall hvite blodceller (nedsatt motstand mot infeksjoner).

Ved visse alvorlige infeksjoner kan legen vurdere å bruke TAZOCIN sammen med andre antibiotika.

2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER TAZOCIN

Bruk ikke TAZOCIN

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor piperacillin eller tazobaktam eller et av de andre innholdsstoffene i TAZOCIN.
- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor antibiotika som heter penicilliner, cefalosporiner eller andre betalaktamasehemmere, da du også kan være allergisk overfor TAZOCIN.

Vis forsiktighet ved bruk av TAZOCIN

- hvis du har allergier. Informer lege eller annet helsepersonell før du får dette legemidlet hvis du har flere allergier.
- hvis du har diaré før, eller får diaré under eller etter behandlingen. Informer i så fall lege eller annet helsepersonell omgående. Ikke ta medisin mot diaré uten å sjekke med legen først.
- hvis du har lavt kaliumnivå i blodet. Legen kan ønske å sjekke nyrene dine før du tar dette legemidlet og ta regelmessige blodprøver under behandlingen.
- hvis du har nyre- eller leverproblemer eller går til hemodialyse. Legen kan ønske å sjekke nyrene dine før du tar dette legemidlet og ta regelmessige blodprøver under behandlingen.
- hvis du bruker visse legemidler (som kalles antikoagulantia) for å unngå for mye blodlevring (se også **Bruk av andre legemidler sammen med TAZOCIN** i dette pakningsvedlegget), eller du får en uventet blødning under behandlingen. Informer i så fall lege eller annet helsepersonell omgående.
- hvis du får kramper under behandlingen. Informer i så fall lege eller annet helsepersonell.
- hvis du tror du har fått en ny eller forverret infeksjon. Informer i så fall lege eller annet helsepersonell.

Barn under 2 år

Piperacillin / tazobaktam er ikke anbefalt til barn under 2 år på grunn av utilstrekkelige data vedrørende sikkerhet og effekt.

Bruk av andre legemidler sammen med TAZOCIN

Rådfør deg med lege eller annet helsepersonell dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler. Noen legemidler kan reagere med piperacillin og tazobaktam.

Disse omfatter:

- legemiddel mot urinsyregikt (probenecid). Dette kan øke tiden det tar før piperacillin og tazobaktam går ut av kroppen
- legemidler til blodfortynning eller behandling av blodpropp (f.eks. heparin, warfarin og acetylsalisylsyre)
- legemidler som får musklene dine til å slappe av under en operasjon. Informer legen hvis du skal få narkose
- metotreksat (legemiddel til behandling av kreft, leddgikt og psoriasis). Piperacillin og tazobaktam kan øke tiden det tar før metotreksat går ut av kroppen
- legemidler som senker kaliumnivået i blodet (f.eks. tabletter som øker vannlatingen og visse legemidler mot kreft)
- legemidler inneholdende andre antibiotika som heter tobramycin eller gentamycin. Informer legen hvis du har nyreproblemer

Påvirkning av laboratorieprøver

Informér legen eller laboratoriepersonell om at du bruker TAZOCIN hvis du skal avgi en blod- eller urinprøve.

Graviditet og amming

Informér lege eller annet helsepersonell før du får dette legemidlet hvis du er gravid, tror du kan være gravid eller prøver å bli gravid. Legen avgjør om TAZOCIN passer for deg.

Piperacillin og tazobaktam kan gå over til et barn i livmoren eller gjennom morsmelk. Hvis du ammer avgjør legen om TAZOCIN passer for deg.

Kjøring og bruk av maskiner

Du må bare kjøre bil eller utføre risikofylt arbeide når det er trygt for deg. Legemidler kan påvirke din evne til å kjøre bil eller utføre risikofylt arbeide. Les informasjonen i pakningsvedlegget nøye. Er du i tvil må du snakke med lege eller apotek.

Bruk av TAZOCIN forventes ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i TAZOCIN
TAZOCIN 2 g / 0,25 g inneholder 5,58 mmol (128 mg) natrium.

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

Dette bør tas i betraktning hvis du er på en kontrollert natriumdiett.

3. HVORDAN DU BRUKER TAZOCIN

Legen eller annet helsepersonell gir deg dette legemidlet som en infusjon (drypp som varer i 30 minutter) i en vene. Legemiddeldosen du får avhenger av hva du behandles for, din alder og om du har nyreproblemer eller ikke.

Voksne og ungdom over 12 år

Den vanlige dosen er 4 g / 0,5 g piperacillin / tazobaktam hver 6-8. time, som gis i en vene (direkte i blodstrømmen).

Barn 2 til 12 år

Den vanlige dosen til barn med infeksjoner i mageregionen er 100 mg / 12,5 mg / kg kroppsvekt av piperacillin / tazobaktam hver 8. time i en vene (direkte i blodstrømmen). Den vanlige dosen til barn med lavt antall hvite blodceller er 80 mg / 10 mg / kg kroppsvekt av piperacillin / tazobaktam hver 6. time i en vene (direkte i blodstrømmen).

Legen beregner dosen ut fra barnets vekt, men døgndosen skal ikke overskride 4 g / 0,5 g av TAZOCIN.

Du vil få TAZOCIN til infeksjonstegnene har forsvunnet helt (5 til 14 dager).

Pasienter med nyreproblemer

Det er mulig at legen må redusere dosen av TAZOCIN eller hvor ofte du får det. Legen kan også ønske å ta blodprøver for å sørge for at behandlingen har riktig dose, spesielt hvis du må ta dette legemidlet lenge.

Dersom du får for mye av TAZOCIN

Kontakt lege, sykehus eller Giftinformasjonen (tlf. 22 59 13 00) hvis du har fått i deg for mye legemiddel eller hvis barn har fått i seg legemiddel ved et uhell. For andre spørsmål om legemidlet, kontakt lege eller apotek.

Da du får TAZOCIN av en lege eller annet helsepersonell, er det lite sannsynlig at du får feil dose. Informer likevel legen omgående hvis du får bivirkninger, som kramper, eller tror du har fått for mye.

Dersom du går glipp av en dose med TAZOCIN

Informér lege eller annet helsepersonell omgående hvis du tror at du ikke har fått en dose av TAZOCIN.

Spør lege eller annet helsepersonell dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. MULIGE BIVIRKNINGER

Som alle legemidler kan TAZOCIN forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege eller annet helsepersonell dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

De alvorlige bivirkningene av TAZOCIN er:

- hevelse i ansikt, lepper, tunge eller andre deler av kroppen
- kortpustethet, piping i brystet eller pustevansker
- kraftig utslett, kløe eller elveblest på huden
- gulning av øyne eller hud
- skade på blodceller (tegn omfatter: åndenød når du ikke forventer det, rød eller brun urin, neseblødning og blåmerker)

Oppsøk lege omgående dersom du merker noe av det ovennevnte. For hyppighet av disse reaksjonene, se informasjon nedenfor.

Mulige bivirkninger er presentert i følgende grupper:

- vanlige: rammer 1 til 10 av 100 brukere
- mindre vanlige: rammer 1 til 10 av 1000 brukere
- sjeldne: rammer 1 til 10 av 10 000 brukere
- svært sjeldne: rammer færre enn 1 av 10 000 brukere

Vanlige bivirkninger:

- diaré, oppkast, kvalme
- hudutslett

Mindre vanlige bivirkninger:

- trøske
- (unormalt) fall i antall hvite blodceller (leukopeni, nøytropeni) og blodplater (trombocytopeni)
- allergisk reaksjon
- hodepine, søvnløshet
- lavt blodtrykk, betennelse i venene (merkes som ømhet eller rødhet i det rammede området)
- gulsott (gulfarging av huden eller det hvite i øynene), betennelse i munnens slimhinner, forstoppelse, fordøyelsesbesvær, urolig mage
- økt mengde av visse enzymer i blodet (økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase)
- kløe, elveblest
- økt mengde av et muskelnedbrytningsprodukt i blodet (økt kreatinin)
- feber, reaksjon på injeksjonsstedet
- gjærsoppinfeksjon (candidasuperinfeksjon)

Sjeldne bivirkninger:

- (unormalt) fall i antall røde blodceller eller blodpigment / hemoglobin, (unormalt) fall i antall røde blodceller på grunn av for tidlig nedbrytning (hemolytisk anemi), små blåmerker (purpura), neseblødning og forlenget blødningstid, (unormalt) økt mengde av en spesiell type hvite blodceller (eosinofili)
- alvorlig allergisk reaksjon (anafylaktisk/anafylaktoid reaksjon, inkludert sjokk)
- blussende, rød hud
- en spesiell infeksjonstype i tykktarmen (pseudomembranøs kolitt), magesmerter
- leverbetennelse (hepatitt), økt mengde av et blodpigmentnedbrytningsprodukt (bilirubin), økt mengde av visse enzymer i blodet (økt alkalisk fosfatase, økt gammaglutamyltransferase)
- hudreaksjoner med rødhet og dannelse av hudskader (eksantem, erythema multiforme), hudreaksjoner med blemmer (bulløs dermatitt)
- ledd- og muskelsmerter
- dårlig nyrefunksjon og nyreproblemer
- frysninger / stivhet

Svært sjeldne bivirkninger:

- alvorlig fall i antall granulære hvite blodceller (agranulocytose), alvorlig fall i antall røde blodceller, hvite blodceller og blodplater (pancytopeni)
- forlenget blodlevringstid (partiell tromboplastintid, protrombintid), unormale laboratorieprøver (positiv direkte Coombs test), økt antall blodplater (trombocytemi)
- redusert kaliummengde i blodet (hypokalemi), redusert blodsukker, redusert mengde av blodprotein albumin, redusert mengde totalprotein i blodet
- løsning av det øverste hudlaget over hele kroppen (toksisk epidermal nekrolyse), alvorlig allergisk reaksjon som omfatter hele kroppen, med hud- og slimhinneutslett og forskjellige sår i huden (Stevens-Johnsons syndrom)
- økt mengde blodureanitrogen

Piperacillinbehandling har vært forbundet med økt forekomst av feber og utslett hos pasienter med cystisk fibrose.

5. HVORDAN DU OPPBEVARER TAZOCIN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke TAZOCIN etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglasset etter ”Utl.dato”. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Uåpnede hetteglass: Oppbevares ved høyst 25 °C.

Til engangsbruk. Kast ubrukt oppløsning.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som ikke er nødvendig lenger skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. YTTERLIGERE INFORMASJON**Sammensetning av TAZOCIN**

- Virkestoffer er piperacillin og tazobaktam.
Hvert hetteglass inneholder 2 g piperacillin (som natriumsalt) og 0,25 g tazobaktam (som natriumsalt).
Hvert hetteglass inneholder 4 g piperacillin (som natriumsalt) og 0,5 g tazobaktam (som natriumsalt).
- Andre innholdsstoffer er sitronsyremonohydrat og edetatdinatrium (EDTA).

Hvordan TAZOCIN ser ut og innholdet i pakningen

TAZOCIN 2 g / 0,25 g er et hvitt til offwhite pulver som leveres i et hetteglass.
Pakninger med 1, 5, 10, 12 eller 25 hetteglass.

TAZOCIN 4 g / 0,5 g er et hvitt til offwhite pulver som leveres i et hetteglass.
Pakninger med 1, 5, 10, 12 eller 25 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

[Se Vedlegg I - Fylles ut nasjonalt]

Tilvirker

[Se Vedlegg I - Fylles ut nasjonalt]

{Navn og adresse}

<{tlf}>

<{faks}>

<{e-post }>

Dette legemidlet er godkjent i EØS-landene med følgende navn:

[Se Vedlegg I - Fylles ut nasjonalt]

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent {MM/ÅÅÅÅ}.

[Fylles ut nasjonalt]

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet:

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Instrukser for bruk

TAZOCIN gis ved intravenøs infusjon (drypp over 30 minutter).

Intravenøs bruk

Rekonstituer hvert hetteglass med væskevolumet angitt i tabellen under, og en av de kompatible væskene til rekonstituering. Sving på hetteglasset til pulveret er oppløst. Ved konstant bevegelse løses det vanligvis opp innen 5 til 10 minutter (for detaljer vedrørende håndtering, se nedenfor).

Hetteglassets innhold	Volum av væske* som skal tilsettes hetteglasset
2 g / 0,25 g (2 g piperacillin og 0,25 g tazobaktam)	10 ml
4 g / 0,50 g (4 g piperacillin og 0,5 g tazobaktam)	20 ml

***Kompatible væsker til rekonstituering:**

- 0,9 % (9 mg/ml) natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning
- Sterilt vann til injeksjonsvæsker⁽¹⁾
- Glukose 5 %

⁽¹⁾ Maksimalt anbefalt volum av sterilt vann til injeksjonsvæsker per dose er 50 ml.

Rekonstituert oppløsning trekkes opp av hetteglasset med en sprøyte. Ved rekonstituering som anvist vil hetteglassets innhold trukket opp med sprøyte gi deklart mengde piperacillin og tazobaktam.

Rekonstituert oppløsning kan fortynnes til ønsket volum (f.eks. 50 ml til 150 ml) med en av følgende kompatible væsker:

- 0,9 % (9 mg/ml) natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning
- Glukose 5 %
- Dekstran 6 % i 0,9 % natriumklorid
- Ringer-laktat injeksjonsvæske
- Hartmanns oppløsning
- Ringer-acetat
- Ringer-acetat/malat

Uforlikeligheter

Når TAZOCIN brukes samtidig med andre antibiotika (f.eks. aminoglykosider), må substansene gis separat. Blanding av betalaktamantibiotika med et aminoglykosid *in vitro* kan medføre betydelig inaktivering av aminoglykosidet. Amikacin og gentamicin ble imidlertid funnet å være kompatible med TAZOCIN *in vitro* i visse fortynningsvæsker og spesifikke konsentrasjoner (se nedenfor, **Samtidig bruk av TAZOCIN og aminoglykosider**).

TAZOCIN bør ikke blandes med andre substanser i sprøyte eller infusjonsflaske da kompatibilitet ikke er utredet.

På grunn av kjemisk ustabilitet bør TAZOCIN ikke brukes i oppløsninger inneholdende kun natriumbikarbonat.

TAZOCIN er kompatibelt med Ringer-laktat ved samtidig administrasjon via Y-sett.

TAZOCIN bør ikke tilsettes blodprodukter eller albuminhydrolysater.

Samtidig bruk av TAZOCIN og aminoglykosider

På grunn av betalaktamantibiotikas *in vitro*-inaktivering av aminoglykosidet, anbefales separat administrasjon av TAZOCIN og aminoglykosidet. TAZOCIN og aminoglykosidet bør rekonstitueres og fortynnes separat når samtidig bruk av aminoglykosider er indisert.

Under omstendigheter hvor samtidig administrasjon anbefales, er TAZOCIN kompatibelt ved samtidig administrasjon kun ved Y-settinfusjon med følgende aminoglykosider og følgende betingelser:

Aminoglykosid	TAZOCIN dose	TAZOCIN volum av fortynningsvæske (ml)	Aminoglykosid-konsentrasjons-område* (mg/ml)	Akseptable fortynningsvæsker
Amikacin	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	1,75 – 7,5	0,9 % natriumklorid eller 5 % glukose
Gentamicin	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	0,7 – 3,32	0,9 % natriumklorid eller 5 % glukose

* Aminoglykosiddosen bør baseres på pasientens vekt, infeksjonsstatus (alvorlig eller livstruende) og nyrefunksjon (kreatininclearance).

Kompatibilitet mellom TAZOCIN og andre aminoglykosider er ikke fastsatt. Kun konsentrasjoner og fortynningsvæsker for amikacin og gentamicin med dosene av TAZOCIN angitt i tabellen over er fastsatt som kompatible ved samtidig administrasjon ved Y-settinfusjon. Samtidig administrasjon via Y-sett på annen måte enn angitt over kan medføre at TAZOCIN inaktiverer aminoglykosidet.