

BILAGA III

Produktresumé, märkning och bipacksedel

Obs! Denna bipacksedel, märkning och bipacksedel är den giltiga versionen vid tiden för kommissionens beslut.

Efter kommissionens beslut kommer behöriga myndigheter i medlemsstaterna, tillsammans med referensmedlemsstaten, att uppdatera produktinformationen efter behov. Därför representerar denna produktresumé, märkning och bipacksedel inte nödvändigtvis den aktuella texten.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tazocin med synonymer (se bilaga I) 2 g/0,25 g pulver till infusionsvätska, lösning.

Tazocin med synonymer (se bilaga I) 4 g/0,5 g pulver till infusionsvätska, lösning.

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller piperacillin (som natriumsalt) motsvarande 2 g och tazobaktam (som natriumsalt) motsvarande 0,25 g.

En injektionsflaska Tazocin 2 g/0,25 g innehåller 5,58 mmol (128 mg) natrium.

En injektionsflaska innehåller piperacillin (som natriumsalt) motsvarande 4 g och tazobaktam (som natriumsalt) motsvarande 0,5 g.

En injektionsflaska Tazocin 4 g/0,5 g innehåller 11,16 mmol (256 mg) natrium.

Hjälpämnen:

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning.

Vitt till gulvitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tazocin är indicerat för behandling av följande infektioner hos vuxna och barn över 2 års ålder (se avsnitt 4.2 och 5.1):

Vuxna och ungdomar

- Svår pneumoni inklusive sjukhusförvärvad och ventilatorassocierad pneumoni
- Komlicerade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)
- Komlicerade intraabdominella infektioner
- Komlicerade hud- och mjukdelsinfektioner (inklusive fotinfektioner hos diabetiker)

Behandling av patienter med bakteremi som förekommer i samband med, eller misstänks ha samband med, någon av ovanstående infektioner.

Tazocin kan användas vid behandlingen av neutropena patienter med feber som misstänks bero på en bakterieinfektion.

Barn i åldrarna 2 till 12 år

- Komplicerade intraabdominella infektioner

Tazocin kan användas vid behandlingen av neutropena barn med feber som misstänks bero på en bakterieinfektion.

Officiella riktlinjer om lämplig användning av antibakteriella medel ska beaktas.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Dosen och frekvensen för Tazocin beror på infektionens svårighetsgrad och lokalisering samt förväntade patogener.

Vuxna och ungdomar

Infektioner

Vanlig dos är 4 g piperacillin/0,5 g tazobaktam givet var 8:e timme.

För nosokomial pneumoni och bakterieinfektioner hos neutropena patienter är den rekommenderade dosen 4 g piperacillin/0,5 g tazobaktam administrerat var 6:e timme. Denna regim kan även användas för att behandla patienter med andra indicerade infektioner när dessa är särskilt svåra.

I nedanstående tabell sammanfattas behandlingsfrekvens och rekommenderad dos för vuxna och ungdomar per indikation eller tillstånd:

Behandlingsfrekvens	Tazocin 4 g/0,5 g
Var 6:e timme	Svår pneumoni
	Neutropena vuxna med feber som misstänks bero på en bakterieinfektion.
Var 8:e timme	Komplicerade urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit)
	Komplicerade intraabdominella infektioner
	Hud- och mjukdelsinfektioner (inklusive diabetesfotinfektioner)

Nedsatt njurfunktion

Den intravenösa dosen ska justeras efter graden av faktisk njurfunktionsnedsättning enligt följande (varje patient måste övervakas noga avseende tecken på toxicitet mot ämnet; läkemedelsdos och intervall ska justeras motsvarande):

Kreatininclearance (ml/min)	Tazocin (rekommenderad dos)
>40	Ingen dosjustering behövs
20–40	Maximal föreslagen dos: 4 g/0,5 g var 8:e timme
<20	Maximal föreslagen dos: 4 g/0,5 g var 12:e timme

För patienter på hemodialys ska ytterligare en dos piperacillin/tazobaktam 2 g/0,25 g administreras efter varje dialystillfälle eftersom hemodialys avlägsnar 30–50 % av piperacillinet på 4 timmar.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs (se avsnitt 5.2).

Dosering hos äldre patienter

Ingen dosjustering behövs för äldre med normal njurfunktion eller kreatininclearancevärden över 40 ml/min.

Pediatrisk population (2–12 års ålder)

Infektioner

I nedanstående tabell sammanfattas behandlingsfrekvens och dos per kroppsvikt för barn som är 2–12 år per indikation eller tillstånd:

Dos per vikt och behandlingsfrekvens	Indikation/tillstånd
80 mg piperacillin/10 mg tazobaktam per kg kroppsvikt/var 6:e timme	Neutropena barn med feber som misstänks bero på bakterieinfektioner*
100 mg piperacillin/12,5 mg tazobaktam per kg kroppsvikt/var 8:e timme	Komplicerade intraabdominella infektioner*

* Får inte överskrida maximum 4 g/0,5 g per dos under 30 minuter.

Nedsatt njurfunktion

Den intravenösa dosen ska justeras efter graden av faktisk njurfunktionsnedsättning enligt följande (varje patient måste övervakas noga avseende tecken på toxicitet mot ämnet; läkemedelsdos och intervall ska justeras motsvarande):

Kreatininclearance (ml/min)	Tazocin (rekommenderad dos)
>50	Ingen dosjustering behövs.
≤50	70 mg piperacillin/8,75 mg tazobaktam/kg var 8:e timme.

För barn på hemodialys ska ytterligare en dos om 40 mg piperacillin/5 mg tazobaktam/kg administreras efter varje dialystillfälle.

Användning till barn under 2 år

Säkerheten och effekten för Tazocin hos barn i åldern 0–2 år har inte fastställts.

Inga data från kontrollerade kliniska studier finns tillgängliga.

Behandlingslängd

Den vanliga behandlingslängden för de flesta indikationer ligger inom intervallet 5–14 dagar. Behandlingslängden ska dock anpassas efter infektionens svårighetsgrad, patogen(er) och patientens kliniska och bakteriologiska förlopp.

Administreringsväg

Tazocin 2 g/0,25 g administreras med intravenös infusion (i 30 minuter).

Tazocin 4 g/0,5 g administreras med intravenös infusion (i 30 minuter).

För anvisningar om beredning, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna, något annat penicillin – antibakteriellt medel eller mot något hjälpämne.

Akut allvarlig allergisk reaktion mot någon annan beta-laktamaktiv substans (t.ex. cefalosporin, monobaktam eller karbapenem) i anamnesen.

4.4 Varningar och försiktighet

Valet av piperacillin/tazobaktam för behandlingen av en enskild patient ska innefatta en bedömning av hur lämpligt det är att använda ett semisyntetiskt bredspektrumpenicillin baserat på sådana faktorer som infektionens allvarlighetsgrad och prevalensen för resistens mot andra lämpliga antibakteriella medel.

Innan behandling inleds med Tazocin ska noggrann förfrågan göras om tidigare överkänslighetsreaktioner mot penicilliner, andra beta-laktampreparat (t.ex. cefalosporin, monobaktam eller karbapenem) och andra allergener. Svåra och ibland dödliga överkänslighetsreaktioner (anafylaktiska/anafylaktoida [inklusive chock]) har rapporterats hos patienter som erhållit behandling med penicilliner, bland annat piperacillin/tazobaktam. Det är mera sannolikt att dessa reaktioner inträffar hos personer med tidigare känslighet mot flera allergener. Svåra överkänslighetsreaktioner kräver utsättning av antibiotikumet och kan kräva administrering av epinefrin och andra akutåtgärder.

Antibiotikainducerad pseudomembranös kolit kan manifesteras genom svår ihållande diarré som kan vara livshotande. Symtom på pseudomembranös kolit kan debutera under eller efter antibakteriell behandling. I dessa fall ska Tazocin sättas ut.

Behandling med Tazocin kan leda till utveckling av resistenta organismer som kan orsaka superinfektioner.

Blödningsmanifestationer har förekommit hos vissa patienter som erhållit beta-laktamantibiotika. Dessa reaktioner har ibland satts i samband med avvikande resultat vid koagulationstester, t.ex. koagulationstid, trombocyttaggregation och protrombintid, och det är mera sannolikt att de förekommer hos patienter med njurinsufficiens. Om blödningsmanifestationer förekommer ska antibiotikumet sättas ut och lämplig behandling ges.

Leukopeni och neutropeni kan förekomma, i synnerhet vid långvarig behandling. Regelbunden bedömning av hematopoesfunktionen ska därför göras.

Liksom vid behandling med andra penicilliner kan neurologiska komplikationer i form av kramper förekomma när höga doser administreras, i synnerhet hos patienter med nedsatt njurfunktion.

En injektionsflaska Tazocin 2 g/0,25 g innehåller 5,58 mmol (128 mg) natrium och Tazocin 4 g/0,5 g innehåller 11,16 mmol (256 mg) natrium. Hänsyn ska tas till detta för patienter som ordinerats saltfattig kost.

Hypokalemi kan förekomma hos patienter med låga kaliumreserver eller patienter som samtidigt erhåller läkemedel som kan sänka kaliumnivåerna. Regelbundna elektrolytbestämningar kan vara tillrådligt hos sådana patienter.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Icke-depolariserande muskelrelaxerande medel

Vid samtidig användning av piperacillin och vekuron har piperacillin misstänkts kunna förlänga den neuromuskulära blockad som orsakas av vekuron. På grund av likartade verkningsmekanismer förväntas

att den neuromuskulära blockad som produceras av icke-depolariserande muskelrelaxerande medel kan förlängas i närvaro av piperacillin.

Orala antikoagulantia

Vid samtidig administrering av heparin, orala antikoagulantia och andra substanser som kan påverka blodets koagulationssystem inklusive trombocytfunktionen, bör lämpliga koagulationstester utföras oftare och kontrolleras regelbundet.

Metotrexat

Piperacillin kan minska utsöndringen av metotrexat. Serumnivåer av metotrexat bör därför kontrolleras hos patienterna för att undvika toxicitet mot substansen.

Probenecid

Liksom med andra penicilliner ger samtidig administrering av probenecid och piperacillin/tazobaktam en längre halveringstid och lägre njurclearance både för piperacillin och tazobaktam. De maximala koncentrationerna i plasma påverkas inte för någon av substanserna.

Aminoglykosider

Piperacillin, antingen som monoterapi eller tillsammans med tazobaktam, ändrade inte signifikant farmakokinetiken för tobramycin hos patienter med normal njurfunktion och med lindrig eller måttlig njurinsufficiens. Farmakokinetiken för piperacillin, tazobaktam och M1-metaboliten ändrades inte heller signifikant genom administrering av tobramycin.

Inaktiveringen av tobramycin och gentamicin med piperacillin har påvisats hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion.

För information som är relaterad till administreringen av piperacillin/tazobaktam tillsammans med aminoglykosider, se avsnitt 6.2 och 6.6.

Vankomycin

Inga farmakokinetiska interaktioner har observerats mellan piperacillin/tazobaktam och vankomycin.

Effekter på laborietester

Icke-enzymatiska metoder för mätning av glukos i urin kan leda till falskt positiva resultat liksom med andra penicilliner. Därför krävs enzymatisk mätning av glukos i urin vid behandling med Tazocin.

Ett antal kemiska mätmetoder för protein i urin kan leda till falskt positiva resultat. Proteinmätning med sticka påverkas inte.

Direkt Coombs test kan vara positivt.

Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA-tester kan leda till falskt positiva resultat för patienter som erhåller Tazocin. Polysackarider och polyfuranoser som inte härrör från *Aspergillus* har rapporterats korsreagera med Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA-test.

Positiva testresultat för de analyser som anges ovan hos patienter som erhåller Tazocin ska bekräftas med andra diagnostiska metoder.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av Tazocin till gravida kvinnor.

Djurstudier har visat utvecklingstoxikologiska effekter men inga tecken på teratogenicitet vid doser som är toxiska för modern (se avsnitt 5.3).

Piperacillin och tazobaktam passerar placenta. Piperacillin/tazobaktam ska användas under graviditet endast då det är tydligt indicerat, dvs. endast om den förväntade nyttan uppväger de möjliga riskerna för den gravida kvinnan och fostret.

Amning

Piperacillin utsöndras i låga koncentrationer i bröstmjölk. Koncentrationerna av tazobaktam i bröstmjölk har inte studerats. Kvinnor som ammar ska behandlas endast om den förväntade nyttan uppväger de möjliga riskerna för kvinnan och barnet.

Fertilitet

En fertilitetsstudie på råttor visade ingen effekt på fertilitet och parning efter intraperitoneal administrering av tazobaktam eller kombinationen piperacillin/tazobaktam (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts.

4.8 Biverkningar

De vanligast rapporterade biverkningarna (förekommer hos 1 till 10 patienter av 100) är diarré, kräkning, illamående och utslag.

I nedanstående tabell redovisas biverkningar per organsystem och MedDRA-terminologi. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystemklass	Vanliga ≥1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥1/1 000, <1/100	Sällsynta ≥1/10 000, <1/1 000	Mycket sällsynta (<1/10 000)
Infektioner och infestationer		Candidasuperinfektion		
Blodet och lymfsystemet		leukopeni, neutropeni, trombocytopeni	anemi, hemolytisk anemi, purpura, epistaxis, förlängd blödningstid, eosinofili	agranulocytos, pancytopeni, förlängd aktiverad partiell tromboplastintid, förlängd protrombintid, positivt direkt Coombs test, trombocytemi
Immunsystemet		överkänslighet	anafylaktisk/ anafylaktoid reaktion (inklusive chock)	

Organsystemklass	Vanliga ≥1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥1/1 000, <1/100	Sällsynta ≥1/10 000, <1/1 000	Mycket sällsynta (<1/10 000)
Metabolism och nutrition				hypokalemi, sänkt blodglukos, sänkt blodalbumin, sänkt totalt blodprotein
Centrala och perifera nervsystemet		huvudvärk, sömnlöshet		
Blodkärl		hypotoni, tromboflebit, flebit	blodvallning	
Magtarmkanalen	diarré, kräkning, illamående	gulsot, stomatit, förstoppning, dyspepsi	pseudo-membranös kolit, buksmärta	
Lever och gallvägar		förhöjt alaninamino-transferas, förhöjt aspartatamino-transferas	hepatit, förhöjt blodbilirubin, förhöjt alkalinfosfatas i blodet, förhöjt gammaglutamyl-transferas	
Hud och subkutan vävnad	utslag, inklusive makulopapulärt utslag	nässelfeber, klåda	erythema multiforme, bullös dermatit, exantern	toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom
Muskuloskeletala systemet och bindväv			artralgi, myalgi	
Njurar och urinvägar		förhöjt blodkreatinin	njursvikt, tubulointerstitiell nefrit	förhöjt blodurea
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		feber, reaktion vid injektionsstället	frossa	

Behandling med piperacillin har satts i samband med en ökad förekomst av feber och utslag hos patienter med cystisk fibros.

4.9 Överdoser

Symtom

Det har förekommit rapporter efter lansering om överdosering av piperacillin/tazobaktam. Merparten av de upplevda biverkningarna, inklusive illamående, kräkning och diarré, har även rapporterats vid den vanliga rekommenderade dosen. Patienten kan drabbas av neuromuskulär retbarhet eller kramper om högre doser än de rekommenderade ges intravenöst (i synnerhet vid njursvikt).

Behandling

Vid en överdos ska behandlingen med piperacillin/tazobaktam avbrytas. Någon specifik antidot är inte känd.

Behandlingen ska vara understödjande och symtomatisk enligt patientens kliniska bild.

Höga serumkoncentrationer av antingen piperacillin eller tazobaktam kan minskas med hjälp av hemodialys (se avsnitt 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemisk användning, kombinationer av penicilliner inklusive beta-laktamashämmare. ATC-kod: J01C R05

Verkningsmekanism

Piperacillin, ett semisyntetiskt bredspektrumpenicillin, verkar bakteriedödande genom att hämma både septum och cellväggssyntes.

Tazobaktam, en beta-laktam som strukturellt liknar penicilliner, är en hämmare av många beta-laktamaser som vanligtvis orsakar resistens mot penicilliner och cefalosporiner, men det hämmar inte AmpC-enzymmer eller metallo-beta-laktamaser. Tazobaktam utökar piperacillinets antibiotiska spektrum så att det även omfattar många beta-laktamasproducerande bakterier som har byggt upp en resistens mot piperacillin ensamt.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Tiden över minimal hämmande koncentration ($T > MIC$) anses vara den främsta farmakodynamiska avgörande faktorn för piperacillinets effekt.

Resistensmekanism

De två huvudsakliga resistensmekanismerna för piperacillin/tazobaktam är:

- Inaktivering av piperacillinkomponenten av de beta-laktamaser som inte hämmas av tazobaktam: beta-laktamaser i molekyلكlass B, C och D. Dessutom ger tazobaktam inte skydd mot beta-laktamaser med utökat spektrum (ESBL) i enzymgrupperna molekyلكlass A och D.
- Förändring av penicillinbindande proteiner (PBP) som resulterar i minskning av piperacillinets affinitet för det molekylära målet i bakterierna.

Dessutom kan förändringar i bakteriemembranets permeabilitet samt uttryck av effluxpumpar för flera läkemedel orsaka eller bidra till bakteriell resistens mot piperacillin/tazobaktam, i synnerhet hos gramnegativa bakterier.

Brytpunkter

EUCAST kliniska MIC-brytpunkter för piperacillin/tazobaktam (2009-12-02, v 1). För känslighetstest är koncentrationen tazobaktam konstant vid 4 mg/l

Patogen	Speciesrelaterade brytpunkter (S≤/R>)
Enterobacteriaceae	8/16
Pseudomonas	16/16
Gramnegativa och grampositiva anaerobier	8/16
Icke speciesrelaterade brytpunkter	4/16

Känsligheten för *streptococci* kommer från känsligheten för penicillin.

Känsligheten för *staphylococci* kommer från känsligheten för oxacillin.

Känslighet

Prevalensen för förvärvad resistens kan variera geografiskt och med tiden för valda species och lokal information om resistens är önskvärd, speciellt vid behandling av svåra infektioner. Om nödvändigt ska expert konsulteras när den lokala resistensprevalensen är sådan att nyttan med medlet mot åtminstone vissa typer av infektioner är ifrågasatt.

Grupper av relevanta species enligt känslighet för piperacillin/tazobaktam
VANLIGTVIS KÄNSLIGA SPECIES
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , meticillinkänslig [†] <i>Staphylococcus</i> -species, koagulasnegativ, meticillinkänslig <i>Streptococcus pyogenes</i> Grupp B-streptokocker
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenza</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Anaeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Clostridium</i> -species <i>Eubacterium</i> -species <i>Peptostreptococcus</i> -species
<u>Anaeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Bacteroides fragilis</i> -gruppen <i>Fusobacterium</i> -species <i>Porphyromonas</i> -species <i>Prevotella</i> -species

Grupper av relevanta species enligt känslighet för piperacillin/tazobaktam
SPECIES FÖR VILKA FÖRVÄRVAD RESISTENS KAN VARA ETT PROBLEM
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Enterococcus faecium</i> ^{§,+} <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus viridans-grupp</i> <u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</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>
TILL SIN NATUR RESISTENTA ORGANISMER
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i> <u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Legionella-species</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^{+,§}
<u>Övriga mikroorganismer</u>
<i>Chlamydia pneumonia</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i>
[§] Species som visar naturlig intermediär känslighet. ⁺ Species för vilka höga resistenstal (mer än 50 %) har observerats i ett eller flera områden/länder/regioner inom EU. [£] Alla meticillinresistenta stafylokocker är resistenta mot piperacillin/tazobaktam.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Maximal koncentration av piperacillin och tazobaktam efter 4 g/0,5 g som administreras under 30 minuter genom intravenös infusion är 298 µg/ml respektive 34 µg/ml.

Distribution

Både piperacillin och tazobaktam är till omkring 30 % bundet till plasmaproteiner. Proteinbindningen påverkas inte vare sig för piperacillin eller tazobaktam av förekomsten av den andra föreningen. Proteinbindningen av tazobaktams metabolit är försumbar.

Piperacillin/tazobaktam distribueras i stor utsträckning i vävnader och kroppsvätskor inklusive tarmslemhinna, gallblåsa, lunga, galla och skelett. Genomsnittliga vävnadskoncentrationer är i allmänhet 50 till 100 % av koncentrationerna i plasma. Distributionen till cerebrospinalvätska är låg hos patienter med icke inflammerade meninger liksom för andra penicilliner.

Biotransformation

Piperacillin metaboliseras till en obetydligt mikrobiologiskt aktiv desetylmetabolit. Tazobaktam metaboliseras till en enda metabolit som har visat sig vara mikrobiologiskt inaktiv.

Eliminering

Piperacillin och tazobaktam elimineras via njuren genom glomerulär filtration och tubulär sekretion.

Piperacillin utsöndras snabbt som oförändrad substans och 68 % av den tillförda dosen återfinns i urinen. Tazobaktam och dess metabolit elimineras primärt genom utsöndring via njurarna, varvid 80 % av den tillförda dosen återfinns som oförändrad substans och återstoden som den enda metaboliten. Piperacillin, tazobaktam och desetylpiperacillin utsöndras även via gallan.

Efter enkeldos eller upprepad dosering av piperacillin/tazobaktam till friska försökspersoner varierade halveringstiden i plasma för piperacillin och tazobaktam mellan 0,7 och 1,2 timmar och den påverkades inte av dos eller infusionstid. Elimineringshalveringstiden för både piperacillin och tazobaktam ökar med minskande njurclearance.

Det föreligger inga signifikanta förändringar i farmakokinetiken för piperacillin på grund av tazobaktam. Piperacillin verkar reducera clearance av tazobaktam något.

Särskilda populationer

Halveringstiden för piperacillin och för tazobaktam ökar med omkring 25 % respektive 18 % hos patienter med levercirros jämfört med friska försökspersoner.

Halveringstiden för piperacillin och tazobaktam ökar med minskande kreatininclearance. Ökningen av halveringstid är tvåfaldig för piperacillin och fyrfaldig för tazobaktam vid kreatininclearance under 20 ml/min jämfört med patienter med normal njurfunktion.

Hemodialys avlägsnar 30 % till 50 % av piperacillin-/tazobaktamdosen och ytterligare 5 % av tazobaktamdosen försvinner i form av tazobaktams metabolit. Peritonealdialys avlägsnar omkring 6 % av piperacillindosen och 21 % av tazobaktamdosen och ytterligare upp till 18 % av tazobaktamdosen försvinner i form av tazobaktams metabolit.

Pediatrisk population

I en populationsfarmakokinetisk analys var beräknad clearance för 9 månader gamla till 12 år gamla patienter jämförbar med clearance för vuxna med ett populationsmedelvärde (SE) på 5,64 (0,34) ml/min/kg. Beräknad clearance för piperacillin är 80 % av detta värde för pediatrika patienter i åldrarna 2–9 månader. Populationsmedelvärdet (SE) för distributionsvolymen för piperacillin är 0,243 (0,011) l/kg och är oberoende av ålder.

Äldre patienter

Den genomsnittliga halveringstiden för piperacillin och tazobaktam var 32 % respektive 55 % längre hos äldre jämfört med yngre försökspersoner. Denna skillnad kan bero på åldersrelaterade förändringar av kreatininclearance.

Etniskt ursprung

Ingen skillnad i farmakokinetiken för piperacillin eller tazobaktam observerades mellan asiatiska (n=9) och kaukasiska (n=9) friska frivilliga personer som erhöll enstaka doser på 4 g/0,5 g.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska studier avseende allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för

människa. Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med piperacillin/tazobaktam.

En fertilitets- och generell reproduktionsstudie på råttor med användning av intraperitoneal administrering av tazobaktam eller kombinationen piperacillin/tazobaktam rapporterade mindre kullar och ett ökat antal foster med försenad benbildning och revbensvariationer, åtföljd av toxicitet hos modern. Fertiliteten i F1-generationen och fosterutvecklingen i F2-generationen var inte försämrade.

Teratogenicitetsstudier med användning av intravenös administrering av tazobaktam eller kombinationen piperacillin/tazobaktam på mus och råttor ledde till mindre reduktioner av råttfostrens vikt vid doser som var toxiska för modern men inga teratogena effekter påvisades.

Peri-/postnatal utveckling var försämrade (lägre vikt hos avkomman, ökat antal dödfödselar, högre dödlighet hos avkomman) samtidigt med toxicitet hos modern efter intraperitoneal administrering av tazobaktam eller kombinationen piperacillin/tazobaktam till råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumedetat (EDTA)
Citronsyramonohydrat

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

När Tazocin används samtidigt med andra antibiotika (t.ex. aminoglykosider) måste substanserna administreras var för sig. Om beta-laktamantibiotika blandas med en aminoglykosid *in vitro* kan det leda till väsentlig inaktivering av aminoglykosiden.

Tazocin ska inte blandas med andra substanser i en spruta eller infusionsflaska eftersom kompatibilitet inte har fastställts.

På grund av kemisk instabilitet ska Tazocin inte användas i lösningar som enbart innehåller natriumbikarbonat.

Tazocin ska inte tillsättas till blodprodukter eller albuminhydrolysater.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska: 3 år

Beredd lösning i injektionsflaska

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för färdigberedd lösning i upp till 24 timmar vid 25 °C och i 48 timmar vid förvaring i kylskåp vid 2–8 °C vid beredning med en av de kompatibla lösningsmedlen för beredning (se avsnitt 6.6).

Spädd infusionslösning

Efter beredning har kemisk och fysikalisk bruksstabilitet visats för spädda infusionslösningar i 24 timmar vid 25 °C och i 48 timmar vid förvaring i kylskåp vid 2–8 °C vid beredning med en av de kompatibla lösningsmedlen för ytterligare spädning av beredd lösning vid de föreslagna spädningsvolymerna (se avsnitt 6.6).

Ur mikrobiologisk synpunkt bör den beredda och spädda produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider för den bruksfärdiga lösningen och förhållanden för bruksfärdig produkt före användning och dessa bör normalt inte överstiga 12 timmar vid 2–8 °C, såvida inte beredning/spädning har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Öppnade injektionsflaskor: Förvaras vid högst 25 °C.

För förvaringsanvisningar för färdigberedd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30 ml injektionsflaska av glas typ I med brombutylgummipropp och snäpplock.

70 ml injektionsflaska av glas typ I med brombutylgummipropp och snäpplock.

Förpackningsstorlekar: 1, 5, 10, 12 eller 25 injektionsflaskor per kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning och spädning ska ske under aseptiska förhållanden. Lösningen ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Lösningen ska användas endast om lösningen är klar och fri från partiklar.

Intravenöst bruk

Bered varje injektionsflaska med den volym spädningsmedel som anges i nedanstående tabell. Använd ett av de kompatibla lösningsmedlen för beredning. Snurra tills pulvret är upplöst. Om flaskan snurras konstant är pulvret vanligtvis upplöst inom 5 till 10 minuter (uppgifter om hantering finns nedan).

Injektionsflaskans innehåll	Volym lösningsmedel* som ska tillsättas injektionsflaskan
2 g/0,25 g (2 g piperacillin och 0,25 g tazobaktam)	10 ml
4 g/0,5 g (4 g piperacillin och 0,5 g tazobaktam)	20 ml

* Kompatibla lösningsmedel för beredning:

- 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridinjektionsvätska, lösning
- Sterilt vatten för injektionsvätskor⁽¹⁾
- Glukos 5 %

⁽¹⁾ Maximal rekommenderad volym sterilt vatten för injektionsvätskor per dos är 50 ml.

De beredda lösningarna ska dras upp från injektionsflaskan med spruta. Efter beredning enligt anvisningarna ger det innehåll i injektionsflaskan som dras upp i sprutan den angivna mängden piperacillin och tazobaktam.

De beredda lösningarna kan spädas ytterligare till önskad volym (t.ex. 50 ml till 150 ml) med ett av följande kompatibla lösningsmedel:

- 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridinjektionsvätska, lösning
- Glukos 5 %
- Dextran 6 % i 0,9 % natriumklorid

- Ringers laktatlösning
- Hartmanns lösning
- Ringers acetat
- Ringers acetat/malat

Samadministrering med aminoglykosider

På grund av att aminoglykosiden inaktiveras *in vitro* av beta-laktamantibiotika bör Tazocin och aminoglykosiden administreras var för sig. Tazocin och aminoglykosiden ska beredas och spädas var för sig när samtidig behandling med aminoglykosider är indicerad.

Under förhållanden då samadministrering rekommenderas är Tazocin kompatibelt för samtidig samadministrering genom infusion via Y-koppling endast med nedanstående aminoglykosider under nedanstående förhållanden:

Aminoglykosid	Tazocin dos	Tazocin spädningsvolym (ml)	Aminoglykosid koncentrationsintervall* (mg/ml)	Acceptabla spädningsmedel
Amikacin	2 g/0,25 g 4 g/0,5 g	50, 100, 150	1,75–7,5	0,9 % natriumklorid eller 5 % glukos
Gentamicin	2 g/0,25 g 4 g/0,5 g	50, 100, 150	0,7–3,32	0,9 % natriumklorid eller 5 % glukos

* Dosen aminoglykosid ska baseras på patientens vikt, infektionsstatus (svår eller livshotande) och njurfunktion (kreatininclearance).

Kompatibiliteten för Tazocin med andra aminoglykosider har inte fastställts. Endast den koncentration och de spädningsmedel för amikacin och gentamicin med den dos Tazocin som anges i ovanstående tabell har fastställts som kompatibla för samadministrering genom infusion via Y-koppling. Samtidig samadministrering via Y-koppling på något annat sätt än de som anges ovan kan resultera i att aminoglykosiden inaktiveras av Tazocin.

Se avsnitt 6.2 beträffande inkompatibiliteter.

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

Endast för engångsbruk. Kassera eventuell oanvänd lösning.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

{Namn och adress}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-post}>

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Kompletteras nationellt]

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

[Kompletteras nationellt]

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på:

MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

KARTONG OCH INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tazocin med synonymer (se bilaga I) 2 g/0,25 g pulver till infusionsvätska, lösning.

Tazocin med synonymer (se bilaga I) 4 g/0,5 g pulver till infusionsvätska, lösning.

Piperacillin/tazobaktam

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller: 2 g piperacillin (som natriumsalt) och 0,25 g tazobaktam (som natriumsalt).

En injektionsflaska innehåller: 4 g piperacillin (som natriumsalt) och 0,5 g tazobaktam (som natriumsalt).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Dinatriumedetat (EDTA) och citronsyramonohydrat.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 injektionsflaska med pulver till infusionsvätska, lösning

5 x 1 injektionsflaska med pulver till infusionsvätska, lösning

10 x 1 injektionsflaska med pulver till infusionsvätska, lösning

12 x 1 injektionsflaska med pulver till infusionsvätska, lösning

25 x 1 injektionsflaska med pulver till infusionsvätska, lösning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning efter beredning och spädning.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Oöppnade injektionsflaskor: Förvaras vid högst 25 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

{Namn och adress}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-post}>

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

[Kompletteras nationellt]

BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Tazocin
2 g/0,25 g pulver till infusionsvätska, lösning
Tazocin
4 g/0,5 g pulver till infusionsvätska, lösning
piperacillin/tazobaktam

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad TAZOCIN är och vad det används för
2. Innan du använder TAZOCIN
3. Hur du använder TAZOCIN
4. Eventuella biverkningar
5. Hur TAZOCIN ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD TAZOCIN ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Piperacillin tillhör en grupp läkemedel som kallas för ”bredspektrumpenicillinantibiotika”. Det kan döda många typer av bakterier. Tazobaktam kan hindra vissa resistent bakterier från att överleva effekterna av piperacillin. Det betyder att fler typer av bakterier dödas när piperacillin och tazobaktam ges tillsammans.

TAZOCIN används till vuxna och ungdomar för att behandla bakterieinfektioner som till exempel sådana som drabbar nedre luftvägarna (lungorna), urinvägarna (njuror och blåsa), buken, huden eller blodet. TAZOCIN kan användas för att behandla bakterieinfektioner hos patienter med lågt antal vita blodkroppar (minskat motstånd mot infektioner).

TAZOCIN används till barn i åldrarna 2–12 år för att behandla infektioner i buken, till exempel blindtarmsinflammation, peritonit (infektion av vätskan och den invändiga beklädnaden i bukorganen) och infektioner i gallblåsan. TAZOCIN kan användas för att behandla bakterieinfektioner hos patienter med lågt antal vita blodkroppar (minskat motstånd mot infektioner).

Vid vissa allvarliga infektioner kan läkaren överväga att använda TAZOCIN i kombination med andra antibiotika.

2. INNAN DU ANVÄNDER TAZOCIN

Använd inte TAZOCIN

- om du är allergisk (överkänslig) mot piperacillin eller tazobaktam eller mot något av övriga innehållsämnen i TAZOCIN
- om du är allergisk (överkänslig) mot antibiotika som kallas för penicilliner, cefalosporiner eller andra beta-laktamshämmare, eftersom du kan vara allergisk mot TAZOCIN.

Var särskilt försiktig med TAZOCIN

- om du har allergier. Om du har flera allergier, var noga med att tala om det för läkaren eller annan vårdpersonal innan du får denna produkt.
- om du har diarré före, eller om du får diarré under eller efter behandlingen. Var i så fall noga med att tala om det för läkaren eller annan vårdpersonal omedelbart. Ta inte något läkemedel mot diarrén utan att först kontrollera med din läkare.
- om du har låg kaliumnivå i blodet. Läkaren vill kanske kontrollera dina njurar innan du tar det här läkemedlet och han/hon kan utföra regelbundna blodtester under behandlingen.
- om du har några njur- eller leverproblem eller får hemodialys. Läkaren vill kanske kontrollera dina njurar innan du tar det här läkemedlet och han/hon kan utföra regelbundna blodtester under behandlingen.
- om du tar vissa läkemedel (som kallas för antikoagulanter) för att undvika alltför kraftig blodkoagulering (se även **Användning av andra läkemedel** i denna information) eller om någon oväntad blödning uppstår under behandlingen. I så fall ska du tala om det för läkaren eller annan vårdpersonal omedelbart.
- om du får kramper under behandlingen. I så fall ska du tala om det för läkaren eller annan vårdpersonal.
- om du tror att du fått en ny eller förvärrad infektion. I så fall ska du tala om det för läkaren eller annan vårdpersonal.

Barn under 2 år

Användning av piperacillin/tazobaktam rekommenderas inte för barn under 2 års ålder eftersom det finns otillräckliga uppgifter om säkerhet och effekt.

Användning av andra läkemedel

Tala om för läkare eller annan vårdpersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana. Vissa läkemedel kan påverka eller påverkas av piperacillin och tazobaktam.

Dessa omfattar:

- läkemedel mot gikt (probenecid). Detta kan öka den tid det tar för piperacillin och tazobaktam att lämna kroppen.
- läkemedel som förtunnar blodet eller för behandling av blodproppar (t.ex. heparin, warfarin eller aspirin).
- läkemedel som används för att dina muskler ska slappna av under en operation. Tala om för läkaren om du ska bli sövd.
- metotrexat (läkemedel som används för att behandla cancer, artrit eller psoriasis). Piperacillin och tazobaktam kan öka den tid det tar för metotrexat att lämna kroppen.
- läkemedel som sänker kaliumnivån i blodet (t.ex. tabletter som ökar urineringen eller vissa läkemedel mot cancer).
- läkemedel som innehåller de andra antibiotiska medlen tobramycin eller gentamycin. Tala om för läkaren om du har problem med njurarna.

Effekter på laboratorietester

Tala om för läkaren eller laboratoriepersonalen att du tar TAZOCIN om du måste lämna ett blod- eller urinprov.

Graviditet och amning

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller försöker bli gravid, tala om det för läkaren eller annan vårdpersonal innan du får detta läkemedel. Läkaren avgör om TAZOCIN är rätt för dig.

Piperacillin och tazobaktam kan gå över till ett foster eller komma ut i bröstmjölk. Om du ammar avgör läkaren om TAZOCIN är rätt för dig.

Körförmåga och användning av maskiner

Användningen av TAZOCIN förväntas inte påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

Viktig information om några innehållsämnen i TAZOCIN

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

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

Hänsyn ska tas till detta om du äter saltfattig kost.

3. HUR DU ANVÄNDER TAZOCIN

Din läkare eller annan vårdpersonal ger dig detta läkemedel genom en infusion (ett dropp under 30 minuter) i en av dina vener. Vilken läkemedelsdos du ges beror på vad du behandlas för, din ålder och om du har njurproblem eller inte.

Vuxna och ungdomar från 12 års ålder och äldre

Vanlig dos är 4 g/0,5 g piperacillin/tazobaktam givet var 6:e–8:e timme som infusion i en av dina vener (direkt i blodomloppet).

Barn i åldrarna 2 till 12 år

Vanlig dos för barn med bukinfektioner är 100 mg/12,5 mg piperacillin/tazobaktam per kg kroppsvikt givet var 8:e timme i en ven (direkt i blodomloppet). Vanlig dos för barn med lågt antal vita blodkroppar är 80 mg/10 mg piperacillin/tazobaktam per kg kroppsvikt givet var 6:e timme i en ven (direkt i blodomloppet).

Läkaren beräknar dosen beroende på ditt barns kroppsvikt men den dagliga dosen ska inte överskrida 4 g/0,5 g TAZOCIN.

Du ges TAZOCIN tills tecknet på infektion har försvunnit helt (5 till 14 dagar).

Patienter med njurproblem

Läkaren kan behöva minska dosen av TAZOCIN eller hur ofta du får det. Läkaren kan också vilja testa ditt blod för att säkerställa att behandlingen ges med rätt dos, speciellt om du måste ta läkemedlet under lång tid.

Om du fått för stor mängd av TAZOCIN

Eftersom du får TAZOCIN av en läkare eller annan vårdpersonal är det osannolikt att du ges fel dos. Om du emellertid upplever biverkningar som t.ex. kramper eller om du tror att du fått för mycket, tala om det för läkaren omedelbart.

Om du har missat en dos av TAZOCIN

Om du tror att du inte har fått en dos av TAZOCIN tala om det för läkaren eller annan vårdpersonal omedelbart.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller annan vårdpersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan TAZOCIN orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, tala om det för läkare eller annan vårdpersonal.

De allvarliga biverkningarna av TAZOCIN är:

- svullnad i ansikte, läppar, tunga eller andra delar av kroppen
- andnöd, väsande andning eller svårighet att andas
- svåra hudutslag, klåda eller nässelutslag
- ögonvitorna eller huden gulfärgas
- skador på blodcellerna (tecken på detta kan vara att du blir andfådd utan orsak, urinen blir röd eller brun, du får näsblod eller blåmärken)

Om du märker någon av ovanstående biverkningar bör du söka läkare genast. Nedan kan du läsa hur vanliga dessa biverkningar är.

Eventuella biverkningar anges enligt nedanstående kategorier:

- vanliga: förekommer hos 1 till 10 användare av 100
- mindre vanliga: förekommer hos 1 till 10 användare av 1 000
- sällsynta: förekommer hos 1 till 10 användare av 10 000
- mycket sällsynta: förekommer hos färre än 1 användare av 10 000

Vanliga biverkningar:

- diarré, kräkning, illamående
- hudutslag

Mindre vanliga biverkningar:

- torsk (svampinfektion i munhålan)
- (onormalt) minskat antal vita blodkroppar (leukopeni, neutropeni) och blodplättar (trombocytopeni)
- allergisk reaktion
- huvudvärk, sömnlöshet
- lågt blodtryck, inflammation i venerna (känns som ömhet eller rodnad vid det påverkade området)
- gulsot (guldfärgning av huden eller ögonvitorna), inflammation i munslemhinnan, förstoppning, matsmältningsbesvär, orolig mage
- ökning av vissa enzymer i blodet (förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas)
- klåda, nässelutslag
- ökning av muskelmetabolismprodukten i blodet (förhöjt blodkreatinin)
- feber, reaktion vid injektionsstället
- jästinfektion (candidasuperinfektion)

Sällsynta biverkningar:

- (onormal) minskning av röda blodkroppar eller blodpigment/hemoglobin, (onormal) minskning av röda blodkroppar på grund av nedbrytning i förtid (hemolytisk anemi), blåmärken med små prickar (purpura), näsblod (epistaxis) och förlängd blödningstid, (onormal) ökning av en viss typ av vita blodkroppar (eosinofili)
- allvarlig allergisk reaktion (anafylaktisk/anafylaktoid reaktion, inklusive chock)
- hudrodnad
- en viss form av infektion i tjocktarmen (pseudomembranös kolit), buksmärta
- inflammation i levern (hepatit), ökning av en produkt som bryter ned blodpigment (bilirubin), ökning av vissa enzymer i blodet (förhöjt alkaliskt fosfat i blodet, förhöjt gammaglutamyltransferas)

- hudreaktioner med rodnad och sår i huden (exantem, erythema multiforme), hudreaktioner med blåsor (bullös dermatit)
- led- och muskelsmärta
- nedsatta njurfunktioner och njurproblem
- frossbrytningar/stelhet

Mycket sällsynta biverkningar:

- allvarlig minskning av granulära vita blodkroppar (agranulocytos), allvarlig minskning av röda blodkroppar, vita blodkroppar och blodplättar (pancytopeni)
- förlängd tid tills blodkoagel bildas (förlängd partiell tromboplastintid, förlängd protrombintid), avvikande resultat vid laboratorietest (positivt direkt Coombs), ökning av blodplättar (trombocytemi)
- minskning av kalium i blodet (hypokalemi), minskning av blodsocker (glukos), minskning av proteinalbumin i blodet, minskning av totalt protein i blodet
- avlossning av hudens översta lager över hela kroppen (toxisk epidermal nekrolys), allvarlig allergisk reaktion i hela kroppen med utslag i hud och slemhinnor och olika hudutslag (Stevens-Johnsons syndrom)
- förhöjt ureakväve i blodet

Behandling med piperacillin har satts i samband med en ökad förekomst av feber och utslag hos patienter med cystisk fibros.

5. HUR TAZOCIN SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan efter ”Utg.dat.”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Oöppnade injektionsflaskor: Förvaras vid högst 25 °C.

Endast för engångsbruk. Kassera eventuell oanvänd lösning.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är piperacillin och tazobaktam.
En injektionsflaska innehåller 2 g piperacillin (som natriumsalt) och 0,25 g tazobaktam (som natriumsalt).
En injektionsflaska innehåller 4 g piperacillin (som natriumsalt) och 0,5 g tazobaktam (som natriumsalt).
- Övriga innehållsämnen är citronsyramonohydrat och dinatriumedetat (EDTA).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

TAZOCIN 2 g/0,25 g är ett vitt till gulvitt pulver som levereras i en injektionsflaska. Förpackningarna innehåller 1, 5, 10, 12 eller 25 injektionsflaskor.

TAZOCIN 4 g/0,5 g är ett vitt till gulvitt pulver som levereras i en injektionsflaska. Förpackningarna innehåller 1, 5, 10, 12 eller 25 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

Tillverkare:

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

{Namn och adress}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-post}>

Detta läkemedel är godkänt inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet under namnen:

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

Denna bipacksedel godkändes senast {MM/ÅÅÅÅ}.

[Kompletteras nationellt]

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på:

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Bruksanvisning

TAZOCIN ges genom intravenös infusion (ett dropp under 30 minuter).

Intravenöst bruk

Bered varje injektionsflaska med den volym spädningsmedel som anges i nedanstående tabell. Använd en av de kompatibla lösningsmedlen för beredning. Snurra tills pulvret är upplöst. Om flaskan snurras konstant är pulvret vanligtvis upplöst inom 5 till 10 minuter (uppgifter om hantering finns nedan).

Injektionsflaskans innehåll	Volym lösningsmedel* som ska tillsättas injektionsflaskan
2 g/0,25 g (2 g piperacillin och 0,25 g tazobaktam)	10 ml
4 g/0,50 g (4 g piperacillin och 0,5 g tazobaktam)	20 ml

***Kompatibla lösningsmedel för beredning:**

- 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridinjektionsvätska, lösning
- Sterilt vatten för injektionsvätskor⁽¹⁾
- Glukos 5 %

⁽¹⁾ Maximal rekommenderad volym sterilt vatten för injektionsvätskor per dos är 50 ml.

De beredda lösningarna ska dras upp från injektionsflaskan med spruta. Efter beredning enligt anvisningarna ger det innehåll i injektionsflaskan som dras upp i sprutan den märkta mängden piperacillin och tazobaktam.

De beredda lösningarna kan spädas ytterligare till önskad volym (t.ex. 50 ml till 150 ml) med ett av följande kompatibla lösningsmedel:

- 0,9 % (9 mg/ml) natriumklorid injektionsvätska, lösning
- Glukos 5 %
- Dextran 6 % i 0,9 % natriumklorid
- Ringers laktatlösning
- Hartmanns lösning
- Ringers acetatlösning
- Ringers acetat/malat

Inkompatibiliteter

När TAZOCIN används samtidigt med andra antibiotika (t.ex. aminoglykosider) måste substanserna administreras var för sig. Om beta-laktamantibiotika blandas med aminoglykosider *in vitro* kan det leda till väsentlig inaktivering av aminoglykosiden. Det har dock fastställts att amikacin och gentamicin är kompatibla med TAZOCIN *in vitro* i vissa lösningsmedel i specifika koncentrationer (se

Samadministrering av TAZOCIN med aminoglykosider nedan).

TAZOCIN ska inte blandas med andra substanser i en spruta eller infusionsflaska eftersom kompatibilitet inte har fastställts.

På grund av kemisk instabilitet ska TAZOCIN inte användas med lösningar som enbart innehåller natriumbikarbonat.

TAZOCIN är kompatibelt med Ringers laktatlösning och för samadministrering via en Y-koppling.

TAZOCIN ska inte tillsättas till blodprodukter eller albuminhydrolysater.

Samadministrering av TAZOCIN med aminoglykosider

På grund av att aminoglykosiden inaktiveras *in vitro* av beta-laktamantibiotika bör TAZOCIN och aminoglykosiden administreras var för sig. TAZOCIN och aminoglykosiden ska beredas och spädas var för sig när samtidig behandling med aminoglykosider är indicerat.

Under förhållanden då samadministrering rekommenderas är TAZOCIN kompatibelt för samtidig samadministrering genom infusion via Y-koppling endast med nedanstående aminoglykosider under nedanstående förhållanden:

Aminoglykosid	TAZOCIN dos	TAZOCIN spädningsvolym (ml)	Aminoglykosid Koncentrationsintervall* (mg/ml)	Acceptabla spädningsmedel
Amikacin	2 g/0,25 g 4 g/0,5 g	50, 100, 150	1,75–7,5	0,9 % natriumklorid eller 5 % glukos
Gentamicin	2 g/0,25 g 4 g/0,5 g	50, 100, 150	0,7–3,32	0,9 % natriumklorid eller 5 % glukos

* Dosen aminoglykosid ska baseras på patientens vikt, infektionsstatus (svår eller livshotande) och njurfunktion (kreatininclearance).

Kompatibiliteten för TAZOCIN med andra aminoglykosider har inte fastställts. Endast den koncentration och de spädningsmedel för amikacin och gentamicin med den dos TAZOCIN som anges i ovanstående tabell har fastställts som kompatibla för samadministrering genom infusion via Y-koppling. Samtidig samadministrering via Y-koppling på något annat sätt än de som anges ovan kan resultera i att aminoglykosiden inaktiveras av TAZOCIN.