

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tazocin 2 g / 0,25 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Tazocin 4 g / 0,5 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää piperasilliinin natriumsuolaa, joka vastaa 2 g piperasilliinia ja tatsobaktaamin natriumsuolaa, joka vastaa 0,25 g tatsobaktaamia.

Yksi 2 g:n / 0,25 g:n Tazocin-injektiopullo sisältää 5,58 mmol (128 mg) natriumia.

Yksi injektiopullo sisältää piperasilliinin natriumsuolaa, joka vastaa 4 g piperasilliinia ja tatsobaktaamin natriumsuolaa, joka vastaa 0,5 g tatsobaktaamia.

Yksi 4 g:n / 0,5 g:n Tazocin-injektiopullo sisältää 11,16 mmol (256 mg) natriumia.

Apuaineet:

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen kuiva-aine.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tazocinia käytetään seuraavien infektioiden hoitoon aikuisille ja yli 2-vuotiaille lapsille (ks. kohdat 4.2 ja 5.1):

Aikuiset ja nuoret

- Vakava keuhkokuume mukaan lukien sairaalasyntyinen ja hengityslaitelhoitoon liittyvä keuhkokuume
- Komplisoituneet virtsatieinfektiot (mukaan lukien pyelonefriitti)
- Komplisoituneet intra-abdominaaliset infektiot
- Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot (mukaan lukien diabeettiset jalkainfektiot)

Sellaisten bakteremiapotilaiden hoito, joilla bakteremian kanssa samanaikaisesti esiintyy tai epäillään esiintyvän jokin edellä mainituista infektiosta.

Tazocinia voidaan käyttää sellaisten neutropeenisten potilaiden hoitoon, joiden kuumeen epäillään johtuvan bakteeri-infektiosta.

Lapset (2–12-vuotiaat)

- Komplisoituneet vatsan alueen infektiot

Tazocinia voidaan käyttää kuumeisilla neutropeenisille lapsille, kun kuumeen epäillään johtuvan bakteeri-infektiosta.

Bakteerilääkkeiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet tulee ottaa huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tazocinin annos ja annostiheys riippuvat infektion vaikeusasteesta ja sijainnista sekä sen aiheuttajaksi epäillyistä patogeeneista.

Aikuiset ja nuoret

Infektiot

Tavanomainen annos on 4 g piperasilliinia / 0,5 g tatsobaktaamia 8 tunnin välein.

Sairaalasynntyisen keuhkokuumeen ja neutropeenisten potilaiden bakteeri-infektion hoitoon suositeltu annos on 4 g piperasilliinia / 0,5 g tatsobaktaamia 6 tunnin välein. Tämä annostelu voi sopia myös potilaille, joilla on muita indikoituja tulehduksia, jos ne ovat erityisen vakavia.

Seuraavassa taulukossa on yhteenveto annostiheydestä ja suositelluista annoksista aikuisille ja nuorille indikaation ja/tai hoidettavan sairauden mukaan:

Annostiheys	Tazocin 4 g / 0,5 g
6 tunnin välein	Vakava keuhkokuume
	Neutropeeniset aikuiset, joiden kuumeen epäillään johtuvan bakteeri-infektiosta
8 tunnin välein	Komplisoituneet virtsatieinfektiot (mukaan lukien pyelonefriitti)
	Komplisoituneet intra-abdominaaliset infektiot
	Iho- ja pehmytkudosinfektiot (mukaan lukien diabeettiset jalkainfektiot)

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Laskimoon annettava annos on määritettävä munuaisten varsinaisen vajaatoiminnan asteen mukaan seuraavasti (kutakin potilasta on seurattava tarkasti lääkeainetoksisuuden oireiden varalta ja annosta sekä annosväliä on tarvittaessa muutettava niiden mukaisesti):

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Tazocin (suositeltu annos)
> 40	Annosta ei tarvitse muuttaa
20–40	Suurin suositeltu annos: 4 g / 0,5 g 8 tunnin välein
< 20	Suurin suositeltu annos: 4 g / 0,5 g 12 tunnin välein

Hemodialyysipotilaille tulee lisäksi antaa yksi ylimääräinen 2 g:n / 0,25 g:n annos piperasilliinia/tatsobaktaamia kunkin dialyysikerran jälkeen, sillä hemodialyysi poistaa 30–50 % piperasilliinista 4 tunnissa.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Läkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille, joilla on normaali munuaisten toiminta tai joilla kreatiniinipuhdistuma on yli 40 ml/min.

Pediatriset potilaat (2–12-vuotiaat)

Infektiot

Seuraavassa taulukossa on yhteenvedo annostiheydestä ja annoksista painokiloa kohti pediatrialle potilaille (2–12-vuotiaille) käyttöaiheen ja/tai hoidettavan sairauden mukaan:

Annos painokiloa kohti sekä annostiheys	Käyttöaihe / hoidettava sairaus
80 mg piperasilliinia / 10 mg tatsobaktaamia painokiloa kohti / 6 tunnin välein	Kuumeiset neutropeeniset lapset, kun kuumeen epäillään johtuvan bakteeri-infektioista*
100 mg piperasilliinia / 12,5 mg tatsobaktaamia painokiloa kohti / 8 tunnin välein	Komplisoituneet intra-abdominaaliset infektiot*

* Suurinta sallittua kerta-annosta 4 g / 0,5 g 30 minuutin kestoisena infuusiona ei saa ylittää.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Laskimoon annettava annos määritetään munuaisten vajaatoiminnan asteen mukaan seuraavasti (kutakin potilasta on seurattava tarkasti lääkeainetoksisuuden oireiden varalta, ja annosta sekä annosväliä on tarvittaessa muutettava niiden mukaisesti):

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Tazocin (suositeltu annos)
> 50	Annosta ei tarvitse muuttaa
≤ 50	70 mg piperasilliinia / 8,75 mg tatsobaktaamia / kg 8 tunnin välein

Hemodialyysia saaville lapsille tulee lisäksi antaa yksi ylimääräinen annos 40 mg piperasilliinia / 5 mg tatsobaktaamia / kg kunkin dialyysikerran jälkeen.

Käyttö alle 2-vuotiaille lapsille

Tazocinin turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuotiaille lapsille ei ole osoitettu.

Käytettävissä ei ole tietoja kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista.

Hoidon kesto

Hoidon tavallinen kesto useimmissa indikaatioissa on noin 5–14 päivää, mutta hoidon kesto kuitenkin määräytyy infektion vaikeusasteen, patogeeni(e)n ja potilaan kliinisen ja bakteriologisen tilanteen kehityksen mukaan.

Antotapa

Tazocin 2 g / 0,25 g annetaan suonensisäisenä infuusiona (30 minuutin ajan).

Tazocin 4 g / 0,5 g annetaan suonensisäisenä infuusiona (30 minuutin ajan).

Lääkevalmisteen valmistusohjeet ennen annostelua ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille, muille penisilliineille/bakteerilääkkeille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aiemmat vaikeat akuutit yliherkkyysreaktiot joillekin muille beetalaktaameille (esim. kefalosporiinit, monobaktaamit tai karbapeneemit).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Valittaessa yksittäisen potilaan hoitomuodoksi piperasilliini/tatsobaktaami on huomioitava laajakirjoisen puolisynteettisen penisilliinin käytön soveltuvuus erilaisten seikkojen, kuten infektion vakavuuden ja muille asianmukaisille antibakteriaalisille aineille ilmenevän resistenssin, perusteella.

Ennen Tazocin-hoidon aloittamista on selvitettävä tarkoin, onko potilaalla ollut aiemmin penisilliinien, muiden beetalaktaamien (esim. kefalosporiini, monobaktaami tai karbapeneemi) tai muiden allergeenien aiheuttamia yliherkkyysreaktioita. Vakavia ja joitakin hengenvaarallisia yliherkkyysreaktioita (anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot, mukaan lukien sokki) on ilmoitettu esiintyneen penisilliinihoitoa (mukaan lukien piperasilliini/tatsobaktaami) saaneilla potilailla. Näitä reaktioita ilmenee todennäköisemmin henkilöillä, joilla on aikaisemmin esiintynyt herkkyyttä monille allergeeneille. Vakavissa yliherkkyysreaktioissa antibioottihoito on lopetettava. Tilanne saattaa myös vaatia adrenaliinin antoa ja muita hätätoimenpiteitä.

Tazocin saattaa aiheuttaa vakavia ihohaittoja, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä, [yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää](#) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (ks. kohta 4.8). Jos potilaalle kehittyy ihottuma, häntä tulee tarkkailla tiiviisti ja Tazocin-hoito tulee keskeyttää, jos leesiot pahenevat.

Antibiootin aiheuttama pseudomembranoottinen koliitti saattaa ilmetä vaikeana, jatkuvana ripulina, joka voi olla hengenvaarallinen. Pseudomembranoottisen koliitin oireet voivat alkaa bakteerilääkityksen aikana tai sen loputtua. Näissä tapauksissa Tazocinin käyttö on lopetettava.

Tazocin-hoito saattaa johtaa mahdollisesti superinfektioita aiheuttavien resistenttien mikro-organismien syntyyn.

Joillakin beetalaktaamiantibiootteja saaneilla potilailla on esiintynyt verenvuotoja. Niiden yhteydessä on joskus esiintynyt veren hyytymisarvojen poikkeavuuksia, esim. hyytymisajassa, trombosyyttiaggregaatiossa ja protrombiinijassa. Verenvuotojen todennäköisyys on suurempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Jos verenvuotoja ilmenee, on antibiootin käyttö lopetettava ja asianmukainen hoito aloitettava.

Koska leukopeniaa ja neutropeniaa saattaa esiintyä, erityisesti pitkäaikaishoidossa, hematopoieettisen järjestelmän toimintaa on seurattava säännöllisesti.

Kuten muidenkin penisilliinihoitojen kohdalla, neurologisia komplikaatioita (kuten kouristuksia) saattaa esiintyä suuria annoksia käytettäessä, erityisesti munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Yksi 2 g:n / 0,25 g:n Tazocin-injektiopullo sisältää 5,58 mmol (128 mg) natriumia ja yksi 4 g:n / 0,5 g:n Tazocin-injektiopullo sisältää 11,16 mmol (256 mg) natriumia. Tämä tulee ottaa huomioon hoidettaessa potilaita, jotka noudattavat vähänatriumista ruokavaliota.

Hypokalemia saattaa esiintyä, jos potilaan kaliumvarastot ovat alaiset tai hän käyttää samanaikaisesti jotakin muuta veren kaliumpitoisuutta pienentävää lääkevalmistetta, ja elektrolyyttipitoisuuksien ajoittaiset määritykset saattavat olla aiheellisia näillä potilailla.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ei-depolarisoivat lihasrelaksantit

Vekuronin aikaansaaman neuromuskulaarisen salpauksen on osoitettu pidentyvän, kun sitä on käytetty samanaikaisesti piperasilliinin kanssa. Ei-depolarisoivien lihasrelaksanttien samanlaisesta vaikutusmekanismista johtuen on odotettavissa, että minkä tahansa ei-depolarisoivan lihasrelaksantin aikaansaama neuromuskulaarinen salpaus voi pitkittyä piperasilliinia käytettäessä.

Oraaliset antikoagulantit

Kun piperasilliinia käytetään samanaikaisesti hepariinin, oraalisten antikoagulanttien ja muiden veren hyytymiseen (ja trombosyyttitoimintaan) vaikuttavien lääkkeiden kanssa, asianmukaisia hyytymistutkimuksia on tehtävä tavallista useammin ja veren hyytymisarvoja seurattava säännöllisesti.

Metotreksaatti

Piperasilliini saattaa vähentää metotreksaatin erittymistä. Metotreksaattihoitoa saavien potilaiden seerumin metotreksaattipitoisuuksia on sen vuoksi syytä tarkkailla lääkeainetoksisuuden välttämiseksi.

Probenesidi

Kuten muidenkin penisilliinien kohdalla, probenesidin ja piperasilliinin/tatsobaktaamin samanaikainen anto vähentää sekä piperasilliinin että tatsobaktaamin munuaispuhdistumaa, jolloin molempien lääkeaineiden eliminaation puoliintumisaika pitenee. Tämä ei kuitenkaan vaikuta kummankaan lääkeaineen huippupitoisuuteen plasmassa.

Aminoglykosidit

Piperasilliini, yksinään tai tatsobaktaamin kanssa käytettynä, ei merkittävästi muuttanut tobramysiinin farmakokinetiikkaa potilailla, joilla on normaali munuaisten toiminta tai lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Tobramysiinin käyttö ei myöskään merkittävästi muuttanut piperasilliinin, tatsobaktaamin ja M1-metaboliitin farmakokinetiikkaa.

Tobramysiinin ja gentamysiinin inaktivoitumista piperasilliinin vaikutuksesta on havaittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Ks. kohdista 6.2 ja 6.6 lisätietoja piperasilliinin/tatsobaktaamin annostelusta aminoglykosidien kanssa.

Vankomysiini

Piperasilliinin/tatsobaktaamin ja vankomysiinin välillä ei ole havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

Pienessä osassa retrospektiivisiä tutkimuksia on kuitenkin todettu akuutin munuaisvaurion esiintyvyyden kasvua, kun piperasilliini/tatsobaktaamia on annettu yhdessä vankomysiinin kanssa verrattaessa vankomysiinin monoterapiaan.

Vaikutukset laboratoriokokeisiin

Virtsan glukoosimääritykseen käytettävät ei-entsymaattiset menetelmät saattavat antaa harhaanjohtavan positiivisen tuloksen, kuten muidenkin penisilliinien kohdalla. Siksi virtsan glukoosimääritykseen on käytettävä entsymaattisia menetelmiä Tazocin-hoidon aikana.

Monet virtsan proteiinipitoisuuden määrittämiseen käytettävät kemialliset menetelmät saattavat antaa harhaanjohtavan positiivisen tuloksen. Lääkkeellä ei ole vaikutusta liuskakokeella tehtyyn virtsan proteiinin määrittämiseen.

Suora Coombsin koe saattaa olla positiivinen.

Platelia Aspergillus EIA-testit (Bio-Rad Laboratories) saattavat antaa harhaanjohtavia positiivisia tuloksia Tazocin-hoitoa saavilla potilailla. Non-*Aspergillus*-polysakkaridien ja polyfuranoosien ristireaktioita on raportoitu *Platelia Aspergillus* EIA-testissä (Bio-Rad Laboratories).

Tazocin-hoitoa saavien potilaiden edellä mainituissa testeissä saamat positiiviset tulokset on varmistettava muilla diagnostisilla menetelmillä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja Tazocinin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa on havaittu kehitystoksisuutta, mutta ei todisteita teratogeenisuudesta annoksilla, jotka ovat emolle toksisia (ks. kohta 5.3).

Piperasilliini ja tatsobaktaami läpäisevät istukan. Piperasilliiniä/tatsobaktaamia tulisi käyttää raskauden aikana vain, jos se on selvästi aiheellista, eli jos hoidosta odotettava hyöty on suurempi kuin siitä mahdollisesti aiheutuva riski raskaana olevalle naiselle tai sikiölle.

Imetys

Piperasilliini erittyy pieninä pitoisuuksina rintamaitoon; tatsobaktaamin pitoisuuksia rintamaidossa ei ole tutkittu. Hoitoa tulisi käyttää imettävillä äideillä vain, jos siitä saatava mahdollinen hyöty on suurempi kuin äidille ja lapselle mahdollisesti aiheutuvat riskit.

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyssä fertiliteettitutkimuksessa ei havaittu mitään vaikutuksia fertiliteetissä tai paritumisessa, kun rotille annettiin intraperitoneaalisesti tatsobaktaamia tai piperasilliini-/tatsobaktaamiyhdistelmää (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin raportoitu haittavaikutus on ripuli (esiintyy 1 potilaalla kymmenestä). Vakavimpien haittavaikutusten joukossa on pseudomembranoottinen koliitti ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi, esiintyvyys 1 – 10 potilaalla 10 000:sta. Esiintymistiheyttä pansytopenialle, anafylaktiselle sokille ja Stevens-Johnsonin oireyhtymälle ei voida nykyisen tiedon valossa arvioida.

Haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa taulukossa elinjärjestelmittäin ja MedDRA:n suositteleman termistön mukaisesti. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Tuntematon (tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot		kandidainfektio*			
Veri ja imukudos		trombosytopenia, anemia*, positiivinen suora Coombsin koe, pidentynyt aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika	leukopenia, pidentynyt protrombiiniaika	agranulosytoosi, nenäverenvuoto	pansytopenia*, neutropenia, hemolyyttinen anemia*, purppura, pidentynyt vuotoaika, trombosytoosi*, , eosinofilia*
Immuuni-järjestelmä					anafylaktoidinen reaktio*, anafylaktinen reaktio*, anafylaktoidinen sokki*, anafylaktinen sokki*, yliherkkyys*
Aineen-vaihdunta ja ravitsemus		veren albumiini-pitoisuuden lasku, veren kokonais-proteiini-pitoisuuden lasku	hypokalemia, verensokerin lasku		
Hermosto		päänsärky, unettomuus			
Verisuonisto			hypotensio, flebiitti, tromboflebiitti, , punoitus ja kuumotus		
Ruoansulatus-elimistö	ripuli	vatsakipu, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, dyspepsia		pseudomembra-noottinen koliitti, stomatiitti	
Maksa ja sappi		kohonnut veren alaniini-aminoransфераasin pitoisuus, kohonnut veren aspartaatti-aminotransferaasin pitoisuus, kohonnut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus	kohonnut veren bilirubiinipitoisuus		hepatiitti*, ikterus, kohonnut veren gammaglutamyli-transferaasin pitoisuus

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Tuntematon (tieto ei riitä arviointiin)
Iho ja ihonalainen kudos		ihottuma, kutina	erythema multiforme*, urtikaria, makulopapulaarinen ihottuma*	toksinen epidermaalinen nekrolyysi*	Stevens-Johnsonin oireyhtymä*, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)*, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)*, rakkulaihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos			nivel- ja lihaskipu		
Munuaiset ja virtsatiet		kohonnut veren kreatiniinipitoisuus, kohonnut veren ureapitoisuus			munuaisten vajaatoiminta, tubulo-interstitiaalinen nefriitti*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		kuume, injektiokohdan reaktio	vilunväristykset		

* Markkinoille tulon jälkeen havaittu haittavaikutus

Piperasilliinihoitoon on liittynyt kuumeen ja ihottumien ilmaantuvuuden lisääntymistä kystistä fibroosia sairastavilla potilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Piperasilliinin/tatsobaktaamin yliannostustapauksia on raportoitu valmisteen markkinoille saattamisen jälkeen. Useimpia näihin tapauksiin liittyneistä oireista, kuten pahoinvointi, oksentelu ja ripuli on raportoitu myös tavanomaisia suositeltuja annoksia käytettäessä. Potilailla, joille annetaan suositeltua suurempia laskimonsisäisiä annoksia saattaa esiintyä neuromuskulaarista herkistymistä tai kouristuksia (erityisesti munuaisten vajaatoiminnassa).

Hoito

Yliannostustapauksessa piperasilliini-/tatsobaktaamihoito on lopetettava. Spesifistä antidoottia ei tunneta.

Hoidon on oltava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa potilaan klinisen tilan mukaan.

Liiallisia seerumin piperasilliini- tai tatsobaktaamipitoisuuksia voidaan vähentää hemodialyysin avulla (ks. kohta 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systeemisesti vaikuttavat infektiolääkkeet, Penisilliinien yhdistelmävalmisteet, mukaan lukien beetalaktamaasin estäjät, ATC-koodi: J01C R05

Vaikutusmekanismi

Piperasilliini on puolisynteettinen laajakirjoinen penisilliini, jonka bakterisidinen vaikutus perustuu bakteerisolujen väliseinien (eng. septum) ja soluseinämän synteesin estoon.

Tatsobaktaami, joka on rakenteellisesti sukua penisillineille, estää monia beetalaktamaaseja, jotka yleensä aiheuttavat resistenssiä penisillineille ja kefalosporiineille, mutta se ei estä AmpC-entsyymejä tai metallobeetalaktamaaseja. Tatsobaktaami laajentaa piperasilliinin antibioottista kirjoa, jolloin lääke vaikuttaa myös moniin beetalaktamaasia tuottaviin bakteereihin, jotka ovat resistenttejä vain piperasilliinille.

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde

Ajan, jona piperasilliinin plasmapitoisuus pysyy korkeampana kuin pienin infektion aiheuttavan bakteerin kasvun estävä lääkepitoisuus ($T > MIC$), katsotaan olevan piperasilliinin tehon tärkein farmakodynaaminen determinantti.

Resistenssimekanismi

Kaksi tärkeintä piperasilliiniin/tatsobaktaamiin kohdistuvaa resistenssimekanismia ovat:

- piperasilliinikomponentin inaktivoituminen sellaisten beetalaktamaasien toimesta, joita tatsobaktaami ei estä: molekyyliin B, C ja D kuuluvat beetalaktamaasit. Tatsobaktaami ei myöskään tarjoa suojaa molekyyliin A ja D entsyymiryhmiin kuuluvia laajakirjoisia beetalaktamaaseja (ESBL) vastaan.
- penisilliiniä sitovien proteiinien (PBP) muutokset, joiden vaikutuksesta piperasilliinin affiniteetti bakteerien kohdemolekyylejä kohtaan heikkenee.

Lisäksi solukalvon läpäisevyyden ja monilääke-effluksipumppujen muutokset saattavat johtaa tai osaltaan vaikuttaa bakteerien resistenssin kehittymiseen piperasilliinia/tatsobaktaamia kohtaan, erityisesti gramnegatiivisissa bakteereissa.

Raja-arvot

EUCAST-komitean (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) määrittelemät piperasilliinin/tatsobaktaamin herkkyysrajat (kliiniset MIC-raja-arvot) (2009-12-02, v 1) Herkkyyden arvioimiseksi tatsobaktaamin pitoisuus on vakio 4 mg/l

Taudinaiheuttaja	Lajikohtaiset raja-arvot (S≤/R>)
<i>Enterobacteriaceae</i>	8/16
<i>Pseudomonas</i>	16/16
Gramnegatiiviset ja Grampositiiviset anaerobit	8/16
Ei-lajikohtaiset raja-arvot	4/16

Streptococcus-bakteerien herkkyys on päätelty penisilliiniherkkyydestä.

Staphylococcus-bakteerien herkkyys on päätelty oksasilliiniherkkyydestä.

Herkkyys

Joidenkin lajien kohdalla saattaa vallitsevuudessa olla maantieteellistä ja ajallista vaihtelua, joten paikallinen tieto resistenssistä on toivottavaa, erityisesti vaikeita infektioita hoidettaessa. Tarvittaessa tulee pyytää neuvoa asiantuntijoilta, jos paikallinen resistenssin vallitsevuus on sellainen, että lääkkeen käytöstä saatava hyöty ainakin joidenkin infektioiden hoidossa on kyseenalainen.

Olennaisten lajien ryhmittelyt piperasilliini-/tatsobaktaami-herkkyyden mukaan
YLEISESTI HERKÄT LAJIT
<u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , metisilliiniherkkä [£] <i>Staphylococcus</i> -lajit, koagulaasinegatiiviset, metisilliiniherkät <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>B-ryhmän streptokokit</i>
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenza</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Anaerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u> <i>Clostridium</i> -lajit <i>Eubacterium</i> -lajit <i>Peptostreptococcus</i> -lajit
<u>Anaerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u> <i>Bacteroides fragilis</i> -ryhmä <i>Fusobacterium</i> -lajit <i>Porphyromonas</i> -lajit <i>Prevotella</i> -lajit
LAJIT, JOIDEN KOHDALLA HANKITTU RESISTENSSI SAATTAA OLLA ONGELMA
<u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u> <i>Enterococcus faecium</i> ^{§,+} <i>Streptococcus pneumonia</i> <i>Streptococcus viridans</i> -ryhmä
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> [§] <i>Burkholderia cepacia</i>

Olennaisten lajien ryhmittelyt piperasilliini-/tatsobaktaami-herkkyyden mukaan
<i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> -lajit <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> -lajit
LUONTAISESTI RESISTENTIT ORGANISMIT
<u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i> <u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u> <i>Legionella</i> -lajit <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^{+,§}
<u>Muut mikro-organismit</u>
<i>Chlamydomydia pneumonia</i>
<i>Mycoplasma pneumonia</i>
[§] -lajit, jotka ovat luontaisesti kohtalaisen herkkiä. ⁺ -lajit, joista yli 50 %:lle on havaittu huomattavaa resistenssiä yhdessä tai useammassa maassa EU:n alueella/vyöhykkeellä. [£] Kaikki metisilliinille resistentit stafylokokit ovat resistenttejä piperasilliinille/tatsobaktaamille.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Piperasilliinin huippupitoisuus plasmassa on 298 µg/ml ja tatsobaktaamin 34 µg/ml 30 minuutin aikana annetun 4 g:n / 0,5 g:n laskimonsisäisen infuusion jälkeen.

Jakautuminen

Sekä piperasilliini että tatsobaktaami sitoutuvat noin 30-prosenttisesti plasman proteiineihin. Piperasilliini ja tatsobaktaami eivät kumpikaan vaikuta toistensa proteiineihin sitoutumiseen. Tatsobaktaamimetaboliitin proteiineihin sitoutuminen on häviävän pientä.

Piperasilliini/tatsobaktaami jakautuu laajalti kudoksiin ja kehon nesteisiin, ja myös suoliston limakalvolle, sappirakkoon, keuhkoihin, sappeen ja luuhun. Keskimääräiset pitoisuudet kudoksissa ovat pääsääntöisesti 50–100 % pitoisuuksista plasmassa. Kuten muidenkin penisilliinien kohdalla, jakautuminen aivo-selkäydinnesteeseen on vähäistä potilailla, joiden aivokalvot eivät ole tulehtuneet.

Biotransformaatio

Piperasilliini metaboloituu vähäiseksi mikrobiologisesti aktiiviseksi desetyylimetaboliitiksi. Tatsobaktaami metaboloituu yhdeksi ainoaksi metaboliitiksi, jonka on todettu olevan mikrobiologisesti inaktiivinen.

Eliminaatio

Piperasilliini ja tatsobaktaami poistuvat elimistöstä munuaisten kautta glomerulusfiltraation ja tubulaarisen sekreetin avulla.

Annosteltu piperasilliinieritty nopeasti ja muuttumattomana ja 68 % siitä erittyy virtsaan. Tatsobaktaami ja sen metaboliitti poistuvat elimistöstä pääasiassa munuaiserityksen kautta. Annoksesta 80 % erittyy virtsaan

muuttumattomana tatsobaktaamina ja loput sen ainoana metaboliittina. Piperasilliini, tatsobaktaami ja desetyylipiperasilliini erittyvät myös sappeen.

Kun terveille koehenkilöille annettiin piperasilliinia/tatsobaktaamia kerta-annoksena tai toistuvina annoksina, piperasilliinin ja tatsobaktaamin puoliintumisaika plasmassa oli 0,7–1,2 tuntia. Siihen ei vaikuttanut annoksen suuruus eikä infuusion kesto. Kun puhdistuma munuaisten kautta vähenee, sekä piperasilliinin että tatsobaktaamin eliminaation puoliintumisajat pitenevät.

Tatsobaktaami ei muuta merkittävästi piperasilliinin farmakokinetiikkaa. Piperasilliini näyttää hieman pienentävän tatsobaktaamin puhdistumaa.

Erityisryhmät

Piperasilliinin puoliintumisaika pitenee noin 25 %:lla ja tatsobaktaamin noin 18 %:lla maksakirroosia sairastavilla potilailla verrattuna vastaaviin arvoihin terveillä koehenkilöillä.

Piperasilliinin ja tatsobaktaamin puoliintumisajat pitenevät kun kreatiniinipuhdistuma pienenee. Piperasilliinin osalta puoliintumisajan kasvu on kaksinkertainen ja tatsobaktaamin osalta nelinkertainen kreatiniinipuhdistuman ollessa alle 20 ml/min verrattuna potilaisiin, joilla on normaali munuaisten toiminta.

Hemodialyysi poistaa 30–50 % piperasilliinista/tatsobaktaamista; tämän lisäksi 5 % tatsobaktaamiannoksesta poistuu tatsobaktaamin metaboliittina. Peritoneaalidialyysi poistaa noin 6 % piperasilliiniannoksesta ja 21 % tatsobaktaamiannoksesta, ja jopa 18 % tatsobaktaamiannoksesta poistuu tatsobaktaamin metaboliittina.

Pediatriset potilaat

Farmakokineettisessä populaatioanalyysissä arvioitu piperasilliinin puhdistuma 9 kuukauden – 12 vuoden ikäisillä potilailla oli verrattavissa puhdistumaan aikuisilla, keskimääräisen puhdistuman (SE) ollessa 5,64 (0,34) ml/min/kg. Piperasilliinin puhdistuman 2–9 kuukauden ikäisillä pediatriasilla potilailla arvioitiin olevan 80 % tästä arvosta. Populaation keskimääräinen piperasilliinin jakautumistilavuus (SE) on 0,243 (0,011) l/kg ja on iästä riippumaton.

Iäkkäät

Piperasilliinin keskimääräinen puoliintumisaika iäkkäillä oli 32 % pidempi ja tatsobaktaamin 55 % pidempi kuin nuoremmilla henkilöillä. Tämä ero saattaa johtua ikään liittyvistä muutoksista kreatiniinipuhdistumassa.

Rotu

Piperasilliinin ja tatsobaktaamin farmakokinetiikassa ei havaittu eroja aasialaisten (n=9) ja valkoihoisten (n=9) terveiden vapaaehtoisten välillä 4 g:n / 0,5 g:n kerta-annoksilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten ei-kliiniset tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Piperasilliinin/tatsobaktaamin karsinogeenisuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

Fertiliteettiä ja lisääntymistä yleensä koskevassa tutkimuksessa rotille annettiin intraperitoneaalisesti tatsobaktaamia tai piperasilliini-/tatsobaktaamiyhdistelmää. Tutkimuksessa raportoitiin poikueiden pienemistä ja sellaisten sikiöiden lukumäärän lisääntymistä, joilla havaittiin kylkiluiden luutumisen hidastumista ja vaihtelua, sekä samanaikaista emon toksisuutta. F1-sukupolven fertiliteetti ja F2-sukupolven alkioiden kehitys eivät heikentyneet.

Teratogeenisuustutkimuksessa hiirille ja rotille annettiin laskimonsisäisesti tatsobaktaamia tai piperasilliini-/tatsobaktaamiyhdistelmää. Tutkimuksessa rotilla todettiin sikiön painon vähäistä vähenemistä annoksilla, jotka olivat emolle toksisia, mutta ei teratogeenisiä vaikutuksia.

Peri-/postnataalin kehitys heikkeni (poikasten painon, syntymäkuolleisuuden lisääntyminen, poikasten kuolleisuuden lisääntyminen) samanaikaisesti emon toksisuuden kanssa, kun rotille oli annettu intraperitoneaalisesti tatsobaktaamia tai piperasilliini-/tatsobaktaamiyhdistelmää.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumedetaatti (EDTA)
Sitruunahappomonohydraatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Jos Tazocinia annetaan samanaikaisesti toisen antibiootin (esim. aminoglykosidin) kanssa, on lääkkeet annettava erikseen. Beetalaktaamiantibioottien sekoittaminen aminoglykosidin kanssa *in vitro* voi johtaa aminoglykosidin huomattavaan inaktivoitumiseen.

Tazocinia ei saa sekoittaa muiden lääkeaineiden kanssa samassa ruiskussa tai infuusiopullossa, sillä yhteensopivuutta ei ole osoitettu.

Kemiallisen epästabiiliuden vuoksi Tazocinia ei saa käyttää pelkkää natriumvetykarbonaattia sisältävien liuosten kanssa.

Tazocinia ei saa lisätä verivalmisteisiin eikä albumiinihydrolysaatteihin.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo: 3 vuotta

Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos injektiopullossa

Käyttövalmiiksi sekoitetun liuoksen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina enintään 12 tunnin ajan kun sitä säilytetään jääkaapissa (2 °C– 8 °C) ja kun sen käyttövalmiiksi sekoittamiseen on käytetty jotakin yhteensopivista liuottimista (ks. kohta 6.6).

Laimennettu infuusioliuos

Käyttövalmiiksi laimennettujen infuusioliuosten on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiileina 24 tunnin ajan 25 °C:ssa, ja 48 tunnin ajan kun niitä säilytetään jääkaapissa (2 °C–8 °C) ja kun käyttövalmiiksi sekoitetun liuoksen edelleen laimentamiseen on käytetty ehdotettuja määriä yhteensopivaa laimenninta (ks. kohta 6.6).

Käyttövalmiiksi laimennetut liuokset tulisi mikrobiologisista syistä käyttää välittömästi. Jos niitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä tavallisesti saa ylittää 12 tuntia 2 °C– 8 °C:ssa, ellei käyttövalmiiksi sekoittaminen ja laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Avaamattomat injektiopullot: Säilytä alle 25 °C.

Käyttövalmiiksi sekoitetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

30 ml:n injektiopullo (tyypin I lasia), jossa bromobutyylikumitulppa ja repäisysuljin (flip-off).

70 ml:n injektiopullo (tyypin I lasia), jossa bromobutyylikumitulppa ja repäisysuljin (flip-off).

Pakkauskoot: 1, 5, 10, 12, 25 tai 50 injektiopulloa yhdessä pahvikotelossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttövalmiiksi sekoittaminen ja laimentaminen on tehtävä aseptisissa olosuhteissa. Liuos on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen sen antoa. Liuosta saa käyttää vain, jos se on kirkasta eikä siinä ole näkyviä hiukkasia.

Laskimonsisäinen käyttö

Sekoita käyttövalmiiksi lisäämällä kuhunkin injektiopulloon alla olevassa taulukossa esitetty määrä yhteensopivaa liuotinta. Pyörittele pulloa, kunnes kuiva-aine on liennut. Pulloa jatkuvasti pyörittelemällä liuos saadaan yleensä käyttövalmiiksi 5–10 minuutissa (ks. yksityiskohtaisia käsittelyohjeita alla).

Injektiopullon sisältö	Injektiopulloon lisättävän liuottimen* määrä
2 g / 0,25 g (2 g piperasilliinia ja 0,25 g tatsobaktaamia)	10 ml
4 g / 0,5 g (4 g piperasilliinia ja 0,5 g tatsobaktaamia)	20 ml

*Käyttövalmiiksi sekoittamiseen käytettävät yhteensopivat liuottimet:

- 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridi-injektioneste, liuos
- Steriiliä vettä injektioita varten⁽¹⁾
- 5% Glukoosi

⁽¹⁾ Suurin suositeltu määrä injektionesteisiin käytettävää vettä on 50 ml annosta kohti.

Käyttövalmiiksi sekoitetut liuokset vedetään ruiskulla injektiopullost. Kun injektiopullon sisältö on sekoitettu käyttövalmiiksi ohjeiden mukaan, ruiskuun vedetty liuos sisältää pakkauksessa ilmoitetun määrän piperasilliinia ja tatsobaktaamia.

Käyttövalmiiksi sekoitetut liuokset voidaan laimentaa edelleen haluttuun tilavuuteen (esim. 50 ml tai 150 ml) jollakin seuraavista yhteensopivista liuottimista:

- 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridi-injektioneste, liuos
- 5 % Glukoosi
- 6 % dekstraani 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridissa
- Ringer-laktaattiliuos
- Hartmannin liuos
- Ringerin asetaatti
- Ringerin asetaatti / malaatti

Yhteiskäyttö aminoglykosidien kanssa

Koska aminoglykosidi inaktivoituu beetalaktaamiantibioottien vaikutuksesta *in vitro*, on suositeltavaa, että Tazocin ja aminoglykosidi annetaan erikseen. Kun Tazocinin ja aminoglykosidin yhteiskäyttö on aiheellista, niiden sekoittaminen ja laimentaminen käyttövalmiiksi on tehtävä erikseen.

Näiden valmisteiden yhteiskäyttöä edellyttävissä olosuhteissa Tazocin voidaan infusoida samanaikaisesti Y-liittimen kautta ainoastaan seuraavien yhteensopivien aminoglykosidien kanssa ja seuraavissa olosuhteissa:

Amino-glykosidi	Tazocin-annos	Tazocinin liuottimen määrä (ml)	Aminoglykosidin pitoisuusalue* (mg/ml)	Sopivat laimentimet
Amikasiini	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	1,75–7,5	0,9 % natriumkloridi tai 5 % glukoosi
Gentamysiini	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	0,7–3,32	0,9 % natriumkloridi tai 5 % glukoosi

*Aminoglykosidiannos on määritettävä potilaan painon, infektion vaikeusasteen (vakava tai henkeä uhkaava) ja munuaisten toiminnan (kreatiniinipuhdistuma) perusteella.

Tazocinin yhteensopivuutta muiden aminoglykosidien kanssa ei ole osoitettu. Ainoastaan yllä olevassa taulukossa esitetyt amikasiinin ja gentamysiinin pitoisuudet ja laimentimet on osoitettu yhteensopiviksi Tazocin-annoksen kanssa ja ne voidaan infusoida samanaikaisesti Y-liittimen kautta. Näiden valmisteiden samanaikainen anto Y-liittimen kautta millään muulla kuin yllä esitetyllä tavalla voi johtaa aminoglykosidin inaktivoitumiseen Tazocinin vaikutuksesta.

Ks. kohta 6.2, Yhteensopimattomuudet.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Vain kertakäyttöön. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Myyntiluvan haltija
Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11569

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26.9.1994
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7.10.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.6.2016