

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tacomylin 2 g/0,25 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten  
Tacomylin 4 g/0,5 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Tacomylin 2 g/0,25 g injektio-pullo sisältää piperasilliinatriumia, joka vastaa 2 g piperasilliinia, ja tatsobaktaaminatriumia, joka vastaa 0,25 g tatsobaktaamia. Yksi injektio-/infuusiokuiva-ainepullo sisältää 4,70 mmol (108 mg) natriumia.

Yksi Tacomylin 4 g/0,5 g injektio-pullo sisältää piperasilliinatriumia, joka vastaa 4 g piperasilliinia, ja tatsobaktaaminatriumia, joka vastaa 0,5 g tatsobaktaamia. Yksi injektio-/infuusiokuiva-ainepullo sisältää 9,39 mmol (216 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten.  
Valkoinen tai luonnonvalkoinen steriili jauhe.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Piperasilliini/tatsobaktaamia käytetään seuraavien kohtalaisten ja vaikeiden infektioiden hoitoon (ks. kohta 5.1):

##### Aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset

- Sairaalasynnyinen keuhkokuume
- Komplisoituneet virtsatieinfektiot (myös pyelonefriitti)
- Intra-abdominaaliset infektiot
- Iho- ja pehmytkudosinfektiot
- Bakteeri-infektiot (mukaan lukien kuumeiset neutropeeniset episodit) neutropeenisillä aikuispotilailla.

##### Lapset (2–12-vuotiaat)

Sairaalahoidossa oleville 2–12-vuotiaille lapsille piperasilliini/tatsobaktaamin käyttöaiheet ovat intra-abdominaalisten infektioiden hoito mukaan lukien repeämän ja siihen liittyvän vatsakalvotulehduksen ja/tai märkäpesäkemuodostuksen komplisoima umpilisäketulehdus.

Viralliset suositukset sopivasta antimikrobilääkkeiden käytöstä tulee ottaa huomioon.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Piperasilliini/tatsobaktaami annetaan hitaana laskimonsisäisenä injektiona (vähintään 3–5 minuuttia) tai hitaana laskimonsisäisenä infuusiona (yli 20–30 minuuttia, ks. kohta 6.6).

Empiirinen hoito voidaan aloittaa ennen kuin herkkyytestien tulokset ovat valmiit.

Piperasilliinille herkkien organismien ja beetalaktamaasia tuottavien piperasilliini/tatsobaktaamille herkkien organismien aiheuttamien sekainfektioiden hoito ei yleensä vaadi toisen antibiootin lisäämistä.

Sairaalasynntyisen keuhkokuumeen ja neutropeenisten potilaiden infektioiden hoidossa piperasilliini/tatsobaktaamia voidaan käyttää yhdessä aminoglykosidin kanssa. Jos aminoglykosidin käyttö on tarpeen piperasilliini/tatsobaktaamin kanssa, sekä piperasilliini/tatsobaktaamia että aminoglykosidia on käytettävä suurimpina terapeuttisina annoksina.

#### Aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset (paino yli 40 kg), joiden munuaiset toimivat normaalisti

Tavanomainen annos on 4 g/0,5 g joka 8. tunti.

Sairaalasynntyisen keuhkokuumeen ja neutropeenisten aikuispotilaiden infektioiden hoidossa sekä sellaisten henkeä uhkaavien infektioiden hoidossa, joiden aiheuttajana on tai epäillään olevan Pseudomonas, suositeltu annostus on 4 g piperasilliinia/0,5 g tatsobaktaamia joka 6. tunti.

Yli 40 kg painaville lapsille, joiden munuaistoiminta on normaali, annos ei saa ylittää 4 g piperasilliinia/0,5 g tatsobaktaamia joka 8. tunti.

#### 2–12-vuotiaat lapset (paino korkeintaan 40 kg), joiden munuaiset toimivat normaalisti

Sairaalahoidossa olevat lapset, joilla on intra-abdominaalisia infektoita:

Sairaalahoidossa oleville vähintään 2-vuotiaille lapsille, joiden paino on korkeintaan 40 kg ja munuaistoiminta normaali, suositeltu annostus on 100 mg/kg piperasilliinia/12,5 mg/kg tatsobaktaamia joka 8. tunti.

#### Alle 2-vuotiaat lapset

Piperasilliini/tatsobaktaamia ei suositella käytettäväksi alle 2-vuotiaille lapsille, sillä tiedot tehosta ja turvallisuudesta ovat puutteelliset.

#### lääkkäät potilaat

Annostusta ei tarvitse muuttaa pelkästään iän perusteella. Tässä potilasryhmässä annostusta on kuitenkin muutettava, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta.

#### Maksan vajaatoimintapotilaat

Piperasilliini/tatsobaktaamin annostusta ei ole tarpeen muuttaa maksan vajaatoimintapotilaille.

#### Heikentynyt munuaisten toiminta

Heikentyneestä munuaisten toiminnasta kärsiville potilaille annostusta on muutettava munuaisten heikentymisen vakavuuden mukaan.

#### Laskimonsisäinen annos aikuisille ja yli 40 kg painaville lapsille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Suositusannos piperasilliini/tatsobaktaamia
>40	Annostusta ei tarvitse muuttaa
20–40	4 g/0,5 g joka 8. tunti
<20	4 g/0,5 g joka 12. tunti

Hemodialyysihoitoa saaville potilaille enimmäisvuorokausiannos on 8 g/1 g piperasilliini/tatsobaktaamia.

Jokaisen dialyysihoidon jälkeen on annettava yksi ylimääräinen 2 g/0,25 g piperasilliini/tatsobaktaamiannos, sillä 30–50 % annetusta annoksesta eliminoituu 4 tunnin kuluttua hemodialyysistä.

Jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, piperasilliini/tatsobaktaamin seerumimääritysten avulla saadaan lisätietoa annoksen sovittamiseksi.

#### Vähintään 2-vuotiaat lapset, joiden paino on korkeintaan 40 kg ja munuaisten toiminta heikentynyt

Piperasilliini/tatsobaktaamin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu 2–12-vuotiailla lapsilla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt. Alla olevassa taulukossa määriteltyä laskimonsisäistä annosta suositellaan käytettäväksi.

Laskimonsisäinen annos vähintään 2-vuotiaille lapsille, joiden paino on korkeintaan 40 kg ja munuaisten toiminta heikentynyt

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Suositusannos piperasilliini/tatsobaktaamia	Antotiheys	Enimmäis-vuorokausiannos
≥40	Annostusta ei tarvitse muuttaa		
20–39	80 mg/kg - 10 mg/kg	joka 8. tunti	12 g/1,5 g
<20	80 mg/kg - 10 mg/kg	joka 12. tunti	8 g/1g

Nämä annostusmuutokset ovat vain viitteellisiä. Kutakin potilasta on seurattava tarkasti lääkeainetoksisuuden oireiden varalta, ja annosta sekä annosväliä on tarvittaessa muutettava niiden mukaisesti.

#### Hoidon kesto

Hoidon kesto riippuu potilaan tilan kliinisestä ja bakteriologisesta kehityksestä.

Hoidon kestoksi suositellaan vähintään 5 ja enintään 14 vuorokautta.

Piperasilliini/tatsobaktaamihoidon keskimääräinen kesto on 7–10 vuorokautta.

Akuuteissa infektioissa piperasilliini/tatsobaktaamihoitoa on jatkettava 48 tuntia kliinisten oireiden tai kuumeen häviämisen jälkeen.

#### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys piperasilliinille tai mille tahansa muulle beetalaktaamiantibiootille ja tatsobaktaamille tai jollekin beetalaktamaasi-inhibiittorille.

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

##### Varoitukset

Ennen piperasilliini/tatsobaktaamihoidon aloittamista on tiedusteltava tarkasti potilaan aiempia yliherkkyysreaktioita penisilliineille, kefalosporiineille ja muille allergeeneille.

Vakavia ja joitakin hengenvaarallisia yliherkkyysreaktioita (anafylaktisia/anafylaktoidisia reaktioita, mukaan lukien sokki) on ilmoitettu potilailta, joita on hoidettu penisilliineillä, mukaan lukien piperasilliini/tatsobaktaamilla (ks. kohta 4.8). Näitä reaktioita ilmenee todennäköisemmin henkilöillä, joilla on aiemmin ollut herkkyyttä useille allergeeneille.

Vaikeita reaktioita on raportoitu penisilliinille yliherkiltä potilailta, joita on hoidettu kefalosporiinilla. Jos piperasilliini/tatsobaktaamihoidon aikana ilmaantuu allerginen reaktio, hoito on lopetettava. Vakavissa yliherkkyysreaktioissa voidaan tarvita adrenaliinia ja muita hätätoimenpiteitä.

Antibiootin indusoiman, henkeä uhkaavan pseudomembranoottisen koliitin mahdollisuus on otettava huomioon, jos ilmaantuu vaikea, jatkuva ripuli. Pseudomembranoottisen koliitin oireet voivat ilmaantua antibakteerisen hoidon aikana tai sen jälkeen. Piperasilliini/tatsobaktaamihoito on tällöin lopetettava välittömästi ja sopiva hoito aloitettava (esim. oraalinen metronidatsoli tai oraalinen vankomysiini). Peristaltiikkaa estävät valmisteet ovat vasta-aiheisia.

##### Varotoimet

Vaikka penisilliinejä, mukaan lukien piperasilliini/tatsobaktaamia, pidetään vähäisen toksisuuden omaavina antibiootteina, säännöllistä elintoimintojen, mukaan lukien munuaisten ja maksan toiminnan, seuranta suositellaan pitkäaikaishoidossa.

Leukopeniaa ja neutropeniaa voi ilmaantua varsinkin pitkäaikaishoidossa. Siksi verenkuvaa on seurattava säännöllisesti.

Potilaille voi ilmaantua neuromuskulaarista kiihtymistä tai kouristuksia, jos annetaan suositusannoksia suurempia laskimonsisäisiä annoksia.

Joillekin beetalaktaamiantibiootteja saaneille potilaille on ilmaantunut verenvuotoja. Niihin on toisinaan liittynyt poikkeavuuksia koagulaatiotesteissä, kuten hyytymisajassa, verihiutaleiden aggregaatiossa ja protrombiinijassa, ja ne ilmaantuvat todennäköisemmin munuaisten vajaatoimintapotilaille. Jos verenvuotoja ilmaantuu, antibioottihoito on keskeytettävä ja muu soveltuva hoito aloitettava.

Tacomylin 2 g/0,25 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten sisältää 4,70 mmol (108 mg) natriumia injektio- ja infuusiopulloa kohti, Tacomylin 4 g/0,5 g injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten sisältää 9,39 mmol (216 mg) natriumia injektio- ja infuusiopulloa kohti. Tämä on huomioitava niiden potilaiden osalta, jotka noudattavat vähänatriumista ruokavaliota.

Hypokaleemiaa voi ilmaantua potilaille, joiden kaliumvarannot ovat matalat tai joita hoidetaan samanaikaisesti lääkkeillä, jotka voivat pienentää kaliumpitoisuutta (sytotoksisilla lääkkeillä tai diureeteilla). Näille potilaille on tehtävä elektrolyyttimäärityksiä säännöllisesti.

Vastustuskykyisten mikro-organismien aiheuttamien superinfektioiden mahdollisuus on pidettävä mielessä erityisesti pitkäkestoisen hoidon aikana. Mikrobiologinen seuranta voi olla tarpeen merkittävien superinfektioiden havaitsemiseksi. Näiden ilmaantuessa on ryhdyttävä tarvittaviin toimenpiteisiin.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Tatsobaktaami ei vaikuta merkittävästi piperasilliinin farmakokinetiikkaan. Piperasilliini näyttää kuitenkin hidastavan tatsobaktaamin eliminaationopeutta.

##### **Muiden lääkkeiden vaikutus piperasilliini/tatsobaktaamiin**

###### Yhteisvaikutukset probenesidin kanssa:

Probenesidin ja piperasilliini/tatsobaktaamin samanaikainen anto vähentää sekä piperasilliinin että tatsobaktaamin munuaispuhdistumaa, jolloin molempien lääkeaineiden eliminaation puoliintumisaika pitenee. Tämä ei kuitenkaan vaikuta kummankaan lääkeaineen huippupitoisuuteen plasmassa.

##### **Piperasilliini/tatsobaktaamin vaikutus muihin lääkkeisiin**

###### Yhteisvaikutukset antikoagulanttien kanssa:

Samanaikainen hepariinin, oraalisten antikoagulanttien tai muiden lääkeaineiden anto suurina annoksina voi vaikuttaa veren hyytymisjärjestelmään ja/tai trombosyyttien muodostukseen. Koagulaatiotestit on tehtävä useammin ja seurannan on oltava säännöllistä.

###### Yhteisvaikutukset muiden antibioottien kanssa:

Piperasilliini/tatsobaktaamia ei pidä käyttää bakteriostaattisten antibioottien kanssa.

Piperasilliini/tatsobaktaamin ja vankomysiinin tai tobramysiinin välillä ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia terveillä aikuisilla, joiden munuaistoiminta on normaali. Tobramysiinin ja gentamysiinin puhdistuma lisääntyi potilailla, joilla oli vaikea munuaisten toimintahäiriö ja jotka käyttivät piperasilliini/tatsobaktaamia. Tässä tutkimuksessa ei tutkittu piperasilliini/tatsobaktaami -seoksen sekoittamista tobramysiiniin ja gentamysiiniin.

Tietoja piperasilliini/tatsobaktaamin annosta yhdessä aminoglykosidien kanssa, ks. kohta 6.2.

###### Yhteisvaikutukset lihasrelaksanttien kanssa:

Vekuronin neuromuskulaarisalpauksen on osoitettu pidentyvän, kun sitä on käytetty samanaikaisesti piperasilliinin kanssa. Non-depolarisoivien lihasrelaksanttien samanlaisesta toimintamekanismista johtuen on odotettavissa, että minkä tahansa non-depolarisoivan lihasrelaksantin aikaansaama neuromuskulaarisalpaus voi pitkittyä piperasilliinin läsnä ollessa. Tämä on otettava huomioon, kun piperasilliini/tatsobaktaamia käytetään perioperatiivisesti.

#### Yhteisvaikutus metotreksaatin kanssa:

Piperasilliini voi vähentää metotreksaatin erittymistä. Siksi seerumin metotreksaattipitoisuus on määritettävä metotreksaattihoitoa saavilta potilailta toksisuuden välttämiseksi.

#### Yhteisvaikutus laboratoriotutkimusten kanssa:

Kuten muiden penisilliinien, myös piperasilliini/tatsobaktaamin käyttö voi aiheuttaa väärän positiivisen tuloksen määrittäessä virtsan glukoosipitoisuutta kuparipelkistysmenetelmällä. Entsyymaattiseen glukoosioksidaatioreaktioon perustuvien glukoositestien käyttö on suositeltavaa.

Piperasilliini/tatsobaktaami-injektiota saaneilta potilailta on raportoitu väärä positiivisia testituloksia käytettäessä Platelia Aspergillus EIA -testiä (Bio-Rad Laboratories), vaikka myöhemmin on todettu, ettei heillä ole Aspergillus-infektiota. Non-Aspergillus polysakkaridien ja polyfuranoosien ristireaktioita on raportoitu Platelia Aspergillus EIA -testissä (Bio-Rad Laboratories). Siksi piperasilliini/tatsobaktaamia saaneiden potilaiden positiivisiin tuloksiin on suhtauduttava harkiten ja tulos on varmistettava muilla diagnostisilla menetelmillä.

## **4.6 Raskaus ja imetys**

### ***Raskaus***

Piperasilliini/tatsobaktaamiyhdistelmän tai piperasilliinin tai tatsobaktaamin käytöstä yksinään raskaana oleville naisille ei ole olemassa riittäviä kontrolloituja tutkimuksia. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Piperasilliini ja tatsobaktaami läpäisevät istukan. Piperasilliini/tatsobaktaamia saa käyttää raskauden aikana vain, jos käyttö on välttämätöntä.

### ***Imetys***

Piperasilliini ja tatsobaktaami erittyvät pieninä pitoisuuksina rintamaitoon. Vaikutuksia imeväiseen ei tiedetä, joten piperasilliini/tatsobaktaamia ei pidä käyttää imetyksen aikana. Imetettävälle lapselle voi aiheutua ripulia, limakalvojen sieni-infektioita sekä herkistymistä.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Kuitenkin haittavaikutuksia saattaa esiintyä (ks. kohta 4.8), joka voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Yleisimmät raportoidut haittavaikutukset ovat ripuli, pahoinvointi, oksentelu ja ihottuma, kunkin esiintyvyys on  $\geq 1\%$  mutta  $\leq 10\%$ .

Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti:

Hyvin yleinen:  $\geq 1/10$ .

Yleinen:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ .

Melko harvinainen:  $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ .

Harvinainen:  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ .

Hyvin harvinainen:  $< 1/10\ 000$ , tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Yleisyys
-----------------	----------

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Infektiot		Candida-superinfektio		
Veri ja imukudos		Leukopenia, neutropenia, trombosytopenia	Anemia, verenvuodot (mukaan lukien purppura, nenäverenvuoto, vuotoajan pidentyminen), eosinofilia, hemolyyttinen anemia	Agranulosytoosi, positiivinen suora Coombsin koe, pansytopenia, pitkittynyt partiaalinen tromboplastiiniaika, protrombiinajan pidentyminen, trombosytoosi
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyysoireet	Anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot (mukaan lukien sokki)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus				Hypoalbuminemia, hypoglykemia, hypoproteinemia, hypokalemia
Psykkiset häiriöt		Päänsärky, unettomuus	Lihashäikkous, hallusinaatio, kouristus	
Verisuonisto		Hypotensio, flebiitti, tromboflebiitti	Punastelu	
Ruuan sulatuselimistö	Ripuli, pahoinvointi, oksentelu	Ummetus, dyspepsia, stomatiitti	Vatsakipu, pseudomembranoottinen koliitti, suun kuivuminen	
Maksa ja sappi		Kohonnut ALAT, kohonnut ASAT, keltaisuus	Kohonnut bilirubiini, kohonnut veren alkaalinen fosfaatti, kohonnut plasman glutamylitransferaasi (GT), hepatiitti	
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma	Kutina, urtikaria, punoitus	Rakkulaihottuma, erythema multiforme, lisääntynyt hikoilu, ekseema, eksanteema	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Luusto, lihakset ja sidekudos			Nivelsärky, lihaskipu	
Munuaiset ja virtsatiet		Kohonnut veren kreatiniinipitoisuus	Interstitiaalinen nefriitti, munuaisten vajaatoiminta	Veren ureatypen nousu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kuume, pistoskohdan reaktiot	Vilunväreet, väsymys, turvotus	

Piperasilliinihoitoon on yhdistetty kuumeen ja ihottuman yleistymisen kystistä fibroosia sairastavilla potilailla.

\* Suurten beetalaktaamiannosten antaminen erityisesti munuaisten vajaatoimintapotilaille voi aiheuttaa enkefalopatiaa (tajunnan tason vaihteluita, pakkoliikkeitä ja kouristuksia).

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

Useimmissa yliannostustapauksissa on ilmaantunut pahoinvointia, oksentelua ja ripulia, mutta näitä oireita on ilmoitettu myös tavanomaisia, suositeltuja annoksia käytettäessä. Potilaille voi ilmentua neuromuskulaarista kiihtymistä tai kouristuksia, jos annetaan suositusannoksia suurempia laskimonsisäisiä annoksia (erityisesti munuaisten vajaatoiminnassa).

### Myrkytyksen hoito

Spesifistä antidootia ei tunneta.

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

Hätätapauksessa on annettava vaadittavaa tehohoitoa, kuten myös piperasilliinin kohdalla.

Liiallisia seerumin piperasilliini- tai tatsobaktaamipitoisuuksia voidaan pienentää hemodialyysillä.

30–50 % piperasilliiniannoksesta ja noin 39 % tatsobaktaamiannoksesta eliminoituu 4 tunnin kuluttua hemodialyysistä; vain 5 % piperasilliiniannoksesta ja 12 % tatsobaktaamiannoksesta eliminoituu peritoneaalidialyysillä.

Jos ilmaantuu motorista kiihtymistä tai kouristuksia, antikonvulsivisten aineiden (esim. diatsepaamin tai barbituraattien) käyttö on aiheellista.

Vaikeissa anafylaktisissa reaktioissa on aloitettava tavanomaiset vastatoimet.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Penisilliinien yhdistelmävalmisteet, myös beetalaktamaasin estäjät.  
ATC-koodi: J01CR05

Piperasilliini/tatsobaktaami on puolisynteettisen, laajakirjoisen penisilliinin, piperasilliinin, ja beetalaktamaasi-inhibiittorin, tatsobaktaamin, yhdistelmä.

### Vaikutustapa

Piperasilliini tehoaa moniin grampositiivisiin ja gramnegatiivisiin bakteereihin sekä estää väliseinän muodostumisen ja soluseinämän synteesin eli sillä on antibakteerinen vaikutus. Tatsobaktaami on tehokas beetalaktamaasin estäjä, joka estää myös plasmidi- ja kromosomivälitteisiä entsyymejä, jotka tavallisesti aiheuttavat resistenssiä penisilliineille ja kefalosporiineille, mukaan lukien kolmannen polven kefalosporiineille.

Tatsobaktaamilla on vain vähäistä mikrobiologista aktiivisuutta.

Piperasilliini/tatsobaktaamiyhdistelmässä oleva tatsobaktaami lisää ja laajentaa piperasilliinin antibioottista spektriä, jolloin lääke vaikuttaa myös moniin beetalaktamaasia tuottaviin bakteereihin, jotka ovat tavallisesti resistenttejä piperasilliinille ja muille beetalaktaamiantibiooteille.

*In vitro* –tutkimukset ovat osoittaneet synergistisiä vaikutuksia piperasilliini/tatsobaktaamin ja aminoglykosidien yhteiskäytössä *Pseudomonas aeruginosa* ja muita bakteereita, mukaan lukien beetalaktamaasia tuottavia kantoja, vastaan.

*Farmakodynamiikan ja farmakokinetiikan suhde*

Teho arvioidaan pääosin sen mukaan kuinka kauan lääkkeen pitoisuus on yli patogeenin minimi-inhibitiopitoisuuden.

Resistenssin vaikutustapa:

Piperasilliini/tatsobaktaami estää bakteerissa olevien beetalaktamaasien aiheuttamaa resistenssiä, mutta voi olla joitakin beetalaktamaaseja, joita tatsobaktaami ei estä. Siksi piperasilliini/tatsobaktaami ei ole tehokas sellaisia bakteereja vastaan, jotka tuottavat tatsobaktaamille insensitiivisiä beetalaktaameja. Resistenssi voi välittyä myös bakteerin läpäisemättömän solukalvon tai efflux-pumpun kautta. Kolmesta edellä mainitusta resistenssin vaikutustavasta useampi voi esiintyä bakteerissa samanaikaisesti.

Metisilliinille vastustuskykyiset stafylokokit (MRS) ovat vastustuskykyisiä kaikille tällä hetkellä saatavilla oleville penisilliineille, mukaan lukien piperasilliini/tatsobaktaami.

Enterobakteerikannat, erityisesti Klebsiella spp. ja Escherichia coli, jotka tuottavat ESBL:ää (extended spectrum beta-lactamase) voivat olla kliinisesti resistenttejä piperasilliini/tatsobaktaamihoidolle huolimatta näennäisesti in vitro herkkydestä ja niitä tulee pitää resistentteinä.

Raja-arvot

Pienimmän bakteerien kasvun estävän lääkepitoisuuden (MIC) raja-arvot herkille ja resistenteille mikro-organismeille on määritelty seuraavasti:

EUCAST:n (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) luokitus 2008:

Patogeeni	Lajista riippuvat raja-arvot (S≤/R>) (Herkkyydestä tulos tulos tatsobaktaamin pitoisuus on 4 mg/l)	
	MIC raja-arvot	
	Herkkä S ≤ (mg/l)	Resistentti R > (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	8	16
<i>Pseudomonas</i>	16	16
Gramnegatiiviset anaerobit	8	16
Grampositiiviset anaerobit	8	16
Staphylococcus spp*		
Streptococcus spp <sup>+</sup>		
Lajista riippumattomat raja-arvot	4	16

(\*) Stafylokokkien herkkyys piperasilliini/tatsobaktaamille on päätelty metisilliiniherkkydestä. Metisilliini (oksailliini)-resistentit stafylokokit ovat vastustuskykyisiä piperasilliini/tatsobaktaamille.  
(+) Piperasilliini/tatsobaktaamin herkkyys beetahemolyyttisille streptokokkiryhmillä A, B, C ja G ja *Streptococcus pneumoniaelle* on päätelty penisilliiniherkkydestä.

Joidenkin lajien kohdalla hankitun resistenssin esiintyvyys voi vaihdella maantieteellisesti ja ajankohdasta riippuen. Paikallinen resistenssitilanne on oltava selvillä erityisesti hoidettaessa vaikeita infektioita. Jos tarpeen, asiantuntija-apua tulee käyttää tilanteissa, joissa resistenssin paikallinen esiintyvyys on sellainen, että lääkkeen käyttö ainakin joissain infektiotapauksissa on kyseenalaista.

Taulukko: Piperasilliini/tatsobaktaamin antibakteerinen spektri

<b>Yleensä herkät lajit</b>
<b>Grampositiiviset aerobit:</b>
<i>Brevibacterium spp.</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>

<p><i>Staphylococcus epidermidis</i>, metisilliiniherkkä  <i>Streptococcus pneumoniae</i>  <i>Streptococcus pyogenes</i>  Ryhmän B streptokokit  <i>Streptococcus spp.*</i></p>
<p><b>Gramnegatiiviset aerobit:</b>  <i>Branhamella catarrhalis</i>  <i>Citrobacter diversus</i>  <i>Citrobacter spp.</i>  <i>Haemophilus influenzae*</i>  <i>Haemophilus spp.</i>  <i>Proteus mirabilis</i>  <i>Salmonella spp.</i>  <i>Shigella spp.</i></p>
<p><b>Grampositiiviset anaerobit:</b>  <i>Clostridium spp.</i>  <i>Eubacterium spp.</i>  <i>Peptococcus spp.</i>  <i>Peptostreptococcus spp.</i></p>
<p><b>Gramnegatiiviset anaerobit:</b>  <i>Bacteroides fragilis*</i>  <i>Bacteroides fragilis</i> -ryhmä  <i>Fusobacterium spp.</i>  <i>Porphyromonas spp.</i>  <i>Prevotella spp.*</i></p>
<p><b><u>Lajit, joissa hankittu resistenssi saattaa tuottaa ongelmia</u></b></p>
<p><b>Grampositiiviset aerobit:</b>  <i>Enterococcus avium</i> (\$)   <i>Enterococcus faecium</i> (+\$)  <i>Propionibacterium acnes</i> (\$)   <i>Staphylococcus aureus</i>, metisilliiniherkkä  <i>Streptococcus spp.</i>  <i>Viridans streptococcus</i></p>
<p><b>Gramnegatiiviset aerobit:</b>  <i>Acinetobacter spp.</i> (\$)   <i>Burkholderia cepacia</i>  <i>Citrobacter freundii</i>  <i>Enterobacter spp.</i>  <i>Escherichia coli*</i>  <i>Klebsiella</i> -lajit  <i>Proteus</i>, indolipositivinen  <i>Pseudomonas aeruginosa*</i>  <i>Serratia spp.</i></p>
<p><b>Gramnegatiiviset anaerobit:</b>  <i>Bacteroides spp.</i></p>
<p><b><u>Luontaisesti resistentit organismit</u></b></p>
<p><b>Grampositiiviset aerobit:</b>  <i>Corynebacterium jeikeium</i>  <i>Staphylococcus spp.</i>, metisilliiniresistentti</p> <p><b>Gramnegatiiviset aerobit:</b>  <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (+\$)</p>

\* Kliininen teho on osoitettu herkillä eristetyillä organismeilla rekisteröidyssä käyttöaiheissa.

(+) Lajeja, joilla on havaittu korkeita resistenssitasoja (yli 50 %) yhdellä tai useammalla alueella/maassa/vyöhykkeellä EU:ssa.

(\$) Lajin herkkyys luontaisesti alentunut (intermediate).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Biologinen hyötyosuus

Piperasilliini ja tatsobaktaami eivät imeydy oraalisen annon jälkeen, joten niitä on annosteltava vain parenteraalisesti.

### Jakautuminen

Piperasilliinin ja tatsobaktaamin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan välittömästi laskimonsisäisen infuusion tai injektion lopettamisen jälkeen. Piperasilliinipitoisuudet plasmassa tatsobaktaamin kanssa annettuna ovat samansuuruiset kuin annettaessa piperasilliinia vastaavina annoksina yksinään.

Piperasilliini- ja tatsobaktaamipitoisuudet plasmassa suurenevät suhteellisesti enemmän (noin 28 %), kun annosta nostetaan tasolta 0,25 mg tatsobaktaamia/2 g piperasilliinia tasolle 0,5 g tatsobaktaamia/4 g piperasilliinia.

Piperasilliini/tatsobaktaami jakautuu laajasti kudoksiin ja ruumiinnesteisiin, mukaan lukien suolen limakalvoille, sappirakkoon, keuhkoihin, sappeen ja luuhun. Keskimääräiset pitoisuudet kudoksissa ovat pääsääntöisesti 50–100 % pitoisuuksista plasmassa. Pitoisuuden vaihteluvälin ollessa alle 100 mikrog/ml piperasilliini ja tatsobaktaami sitoutuvat 20–30-prosenttisesti plasman proteiineihin. Kummankaan proteiineihin sitoutuminen ei muutu toisen vaikutuksesta. Tatsobaktaamin metaboliitin proteiineihin sitoutuminen on vähäistä.

### Pitoisuudet seerumissa

Parametri	Tatsobaktaami (0,5 g)	Piperasilliini (4,0 g)
C max (mg/l)	27,9 ± 7,7	259,0 ± 81,8
T max (min)	30,6 ± 1,8	30,6 ± 1,8
AUC (mikrog x h/ml)	47,6 ± 13,3	361,0 ± 80,3

### Metabolia

Piperasilliini hajoaa desetyylimetaboliitiksi, jonka mikrobiologinen aktiivisuus on merkityksetöntä. Tatsobaktaami metaboloituu yhdeksi metaboliitiksi, joka on mikrobiologisesti inaktiivinen.

### Eliminaatio

Piperasilliini ja tatsobaktaami erittyvät munuaisten kautta glomerulusfiltraation ja tubulussekreetion avulla.

Piperasilliini erittyy nopeasti muuttumattomana lääkeaineena virtsaan, annetusta annoksesta 69 %. Tatsobaktaami ja sen metaboliitti erittyvät lähinnä munuaisten kautta, 80 % annetusta annoksesta muuttumattomana lääkeaineena ja loput metaboliittina. Piperasilliini, tatsobaktaami ja desetyylipiperasilliini erittyvät myös sappeen.

Kun terveille, vapaaehtoisille koehenkilöille annettiin piperasilliini/tatsobaktaamia kerta-annoksena tai toistuvina annoksina, piperasilliinin ja tatsobaktaamin puoliintumisaika plasmassa oli 0,7–1,2 tuntia. Siihen ei vaikuttanut annoksen suuruus tai infuusion kesto.

Tatsobaktaami ei muuta merkittävästi piperasilliinin farmakokinetiikkaa. Piperasilliini näyttää vähentävän tatsobaktaamin eliminaationopeutta.

### Lineaarisuus

Piperasilliinia testattiin farmakokineettisesti yksinään 2, 3 ja 4 g:n annoksina. 4 g annoksen jälkeen maksimipitoisuus seerumissa oli 284 mg/l, mikä oli suurin piirtein kaksinkertainen 2 g:n annoksella saavutettuun pitoisuuteen verrattuna.

Tatsobaktaamin farmakokinetiikkaa tutkittiin annosvälillä 0,1–1,0 g. Laskimonsisäisen infuusion jälkeen maksimipitoisuus plasmassa oli lähes yhdenmukainen annetun annoksen kanssa: 5,5 mg/l pienimmän (0,1 g) ja 51,0 mg/l suurimman (1,0 g) annoksen jälkeen. Pitoisuuden suureneminen plasmassa suurempia annoksia käytettäessä ei ollut kuitenkaan täysin annoksesta riippuvaa, mutta se suurensi sitä jopa 28 prosentilla.

#### Erityisryhmät:

##### Heikentynyt munuaisten toiminta

Piperasilliinin ja tatsobaktaamin puoliintumisajat kasvavat kreatiiniinipuhdistuman pienentyessä. Piperasilliinin osalta kasvu on kaksinkertainen ja tatsobaktaamin osalta nelinkertainen kreatiiniinipuhdistuman ollessa alle 20 ml/min verrattuna potilaisiin, joilla on normaali munuaisten toiminta.

Hemodialyysissä poistuu 30 % - 50 % piperasilliini/tatsobaktaamista, tämän lisäksi 5 % tatsobaktaamiannoksesta poistuu tatsobaktaamin metaboliittina. Peritoneaalidialyysissä poistuu noin 6 % piperasilliini- ja 21 % tatsobaktaamiannoksesta, jopa 18 % tatsobaktaamiannoksesta poistuu tatsobaktaamin metaboliittina. Suositeltu annostelu hemodialyysipotilaille on kuvattu yksityiskohtaisesti kohdassa 4.2.

##### Heikentynyt maksan toiminta

Piperasilliinin ja tatsobaktaamin pitoisuuden plasmassa säilyvät pidempään potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta. Maksakirroosipotilaiden kohdalla piperasilliinin puoliintumisaika kasvaa noin 25 % ja tatsobaktaamin puoliintumisaika noin 18 % terveisiin koehenkilöihin verrattuna. Näitä muutoksia ei pidetä kliinisesti merkittävänä.

##### Lapsipotilaat

Piperasilliini/tatsobaktaamin farmakokinetiikkaa on tutkittu lapsipotilailla (ikä 2 kuukautta – 12 vuotta), joilla on intra-abdominaalisia infektioita ja muita infektioita. Yleisesti puhdistuma oli noin kaksi kertaa suurempi vanhemmilla lapsilla (6–12-vuotiailla) kuin hyvin nuorilla (2–5-kuukautisilla) (ks. alla oleva taulukko). Kaikissa ikäryhmissä munuaisten kautta tapahtuva erittyminen oli piperasilliinilla 70 % ja tatsobaktaamilla 80 %, kuten aikuisillakin.

#### **Piperasilliini/tatsobaktaamin keskimääräiset farmakokineettiset parametrit lapsipotilailla eri ikäryhmissä. Jokaisessa ikäryhmässä oli 11–12 potilasta.**

Ikä	Piperasilliini		Tatsobaktaami	
	Puoliintumisaika (tunteina)	Puhdistuma (ml/min/kg)	Puoliintumisaika (tunteina)	Puhdistuma (ml/min/kg)
2–5 kuukautta	1,4	3,3	1,6	3,3
6–23 kuukautta	0,9	4,7	1,0	4,9
2–5 vuotta	0,7	5,5	0,8	5,5
6–12 vuotta	0,7	5,9	0,9	6,2

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja geenitoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty piperasilliinilla eikä tatsobaktaamilla.

Piperasilliini/tatsobaktaamin fertilitettitutkimuksissa rotilla todettiin pienenemistä poikueiden koossa ja sikiöillä lisääntynyttä luutumisen viivästyistä ja muutoksia kylkiluissa i.p.-annostelun jälkeen. Rotissa ei havaittu teratogeenisiä muutoksia i.v.-annostelun jälkeen. Emolle toksisilla annoksilla todettiin olevan vaikutuksia rottien alkion kehitykseen. Peri/postnataalinen kehitys heikentyi (sikiön

painon lasku, jälkeläisten kuolleisuuden lisääntyminen, kuolleena syntyneiden jälkeläisten määrän lisääntyminen) rotilla emolle toksisten annosten myötä i.p.-annostelun jälkeen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Ei ole.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

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

Jos piperasilliini/tatsobaktaamia annetaan samanaikaisesti toisen antibiootin (esim. aminoglykosidin) kanssa, lääkkeet on annettava erikseen. Piperasilliini/tatsobaktaamin sekoittaminen aminoglykosidin kanssa *in vitro* voi aiheuttaa huomattavaa aminoglykosidin inaktivaatiota.

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

Piperasilliini/tatsobaktaami on annettava oman infuusioletkuston kautta erillään muista lääkkeistä, ellei yhteensopivuutta ole osoitettu.

Kemiallisen epästabiiliuden vuoksi piperasilliini/tatsobaktaamia ei saa antaa natriumvetykarbonaattia sisältävien liuosten kanssa.

Ringerin laktaattiliuos ei ole yhteensopiva piperasilliini/tatsobaktaamin kanssa.

Piperasilliini/tatsobaktaamia ei saa lisätä verivalmisteisiin eikä albumiinihydrolysaatteihin.

### **6.3 Kesto aika**

#### **Avaamattomat injektio pullot:**

30 kuukautta.

#### **Käyttövalmiiksi saatettu/laimennettu liuos:**

Käyttövalmiin liuoksen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 18 tuntia 25 °C:ssa ja 48 tuntia 2–8 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos käyttövalmista liuosta ei käytetä heti, sen säilytysaika ja -olosuhteet käyttöönottoon asti ovat käyttäjän vastuulla. Näiden ei pidä kuitenkaan ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei käyttövalmiiksi saattaminen/laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

Käyttövalmiiksi saatetun/laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Lasinen 50 ml:n injektio pullo (tyypin II lasia), jossa klorobutylikumitulppa (tyyppi I), sinetöity alumiinisella flip-off -korkilla. Pakattu laatikkoon.

Pakkauskoot: 1, 5, 10 tai 12 injektio pulloa ulkopakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

### Ohjeet käyttövalmiiksi saattamiseksi

#### Laskimonsisäinen injektio

Yhden Tacomylin 2 g/0,25 g injektiopullon sisältö liuotetaan 10 millilitraan johonkin seuraavista liuottimista:

Yhden Tacomylin 4 g/0,5 g injektiopullon sisältö liuotetaan 20 millilitraan johonkin seuraavista liuottimista:

- steriili injektioneiteisiin käytettävä vesi
- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuos.

Pyörittele, kunnes kuiva-aine on liennut. Valmis liuos on kirkas ja väritön.

Laskimonsisäinen injektio annetaan vähintään 3–5 minuutissa.

#### Laskimonsisäinen infuusio

Yhden Tacomylin 2 g/0,25 g injektiopullon sisältö liuotetaan 10 millilitraan johonkin edellä mainituista liuottimista.

Yhden Tacomylin 4 g/0,5 g injektiopullon sisältö liuotetaan 20 millilitraan johonkin edellä mainituista liuottimista.

Tämän jälkeen liuos laimennetaan edelleen vähintään 50 ml:n tilavuuteen käyttövalmiiksi saattamiseen käytettävällä liuottimella tai 5 %:lla glukoosin vesiliuoksella.

Vain kertakäyttöön. Hävitä mahdollisesti käyttämättä jäänyt liuos.

Käyttövalmiiksi saattaminen/laimentaminen on tehtävä aseptisissa olosuhteissa. Liuos on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värjäytymien varalta ennen antoa. Liuosta saa käyttää vain, jos se on kirkasta ja siinä ei ole hiukkasia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Mylan AB  
Ynglingagatan 14  
Box 23003  
10435 Tukholma  
Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Tacomylin 2 g/250 mg: 24710

Tacomylin 4 g/500 mg: 24711

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

16.6.2009

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

1.6.2009