

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2 g/0,25 g: Yksi injektio- ja infuusiokuiva-ainepullo sisältää piperasilliinatriumia 2,085 g vastaten piperasilliinia 2,0 g ja tatsobaktaaminatriumia 0,2683 g vastaten tatsobaktaamia 0,25 g

4 g/0,5 g: Yksi injektio- ja infuusiokuiva-ainepullo sisältää piperasilliinatriumia 4,170 g vastaten piperasilliinia 4,0 g ja tatsobaktaaminatriumia 0,5366 g vastaten tatsobaktaamia 0,5 g

Apuaineet: Tazocin 2 g/0,25 g sisältää natriumia 5,58 mmol (128 mg) ja Tazocin 4 g/0,5 g sisältää natriumia 11,16 mmol (256 mg).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektio- ja infuusiokuiva-aine, liuosta varten  
Valkoinen jauhe

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Intra-abdominaaliset infektiot, neutropeenisten potilaiden infektiot, sepsis ja sairaalasyntyinen keuhkokuume.

Sairaalahoitossa oleville 2 - 12-vuotiaille lapsille piperasilliini/tatsobaktaamin käyttöaiheet ovat intra-abdominaalisten infektioiden hoito mukaan lukien repeämän tai märkäpesäkkeen komplisoima umpilisäketulehdus, vatsakalvotulehdus ja sappitietulehdus. Lääkettä ei ole arvioitu näiden käyttöaiheiden osalta alle 2-vuotiaille lapsipotilailla.

Suosittelaa käytettäväksi vain sairaaloissa.

### 4.2 Annostus ja antotapa

*Yleiset annostussuositukset:*

Piperasilliini/tatsobaktaami annetaan parenteraalisesti hitaana laskimonsisäisenä injektiona (3-5 minuuttia) tai infuusiona (20-30 minuuttia).

Aikuiset ja lapset > 12 vuotta.

Potilailla, joilla munuaisten toiminta on normaali, piperasilliini/tatsobaktaamin päivittäinen kokonaisannos riippuu infektion laadusta ja vaikeusasteesta ollen 2 g/0,25 g – 4 g/0,5 g annosteltuna joka 6. tai 8. tai 12. tunti. Normaali suositeltu piperasilliini/tatsobaktaamiannos on 4 g/0,5 g joka 8. tunti. Sairaalasyntyisen keuhkokuumeen hoidossa suositeltu piperasilliini/tatsobaktaamiannos on 4 g/0,5 g joka 6. tunti.

*Annostus munuaisten toiminnanvajaussessa:*

Alentunut kreatiiniinipuhdistuma pidentää sekä piperasilliinin että tatsobaktaamin puoliintumisaikaa.

Kreatiniinipuhdistuman ollessa alle 20 ml/min pidentyy piperasilliinin puoliintumisaika kaksin- ja tatsobaktaamin nelinkertaiseksi verrattuna potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali. Seuraavassa taulukossa on esitetty suositellut piperasilliini/tatsobaktaami annostelut munuaisten toiminnanvajaajuuksessa:

Kreatiniini- puhdistuma (ml/min)	Seerumin kreatiniini $\mu\text{mol/l}$	Piperasilliini/ tatsobaktaami kerta-annos	Annosteluväli	Maksimi vuorokausi-annos
20-40	261-440	4 g/0,5 g	8 tuntia	12 g/1,5 g
<20	>440	4 g/0,5 g	12 tuntia	8 g/1 g

Peritoneaalidialyysi poistaa vastaavasti annetusta annoksesta 5 % piperasilliiniä ja 12 % tatsobaktaamia, kun taas hemodialyysissä poistuu annetusta annoksesta vastaavasti 31 % piperasilliinista ja 39 % tatsobaktaamista. Hemodialyysipotilailla suurin suositeltu vuorokausiannos on 8 g/1 g piperasilliini/tatsobaktaamia. Hemodialyysipotilaille on annettava jokaisen dialyysihoidon jälkeen yksi ylimääräinen 2 g/0,25 g piperasilliini/tatsobaktaamiannos.

*Annostus maksan toiminnanvajaajuuksessa:*

Vaikka piperasilliini/tatsobaktaamin puoliintumisaika pitenee maksan toiminnanvajaajuuksessa, ei suositeltua annosta tarvitse muuttaa.

*Lapset 2-12 vuotta*

Sairaalahoitossa olevat lapset, joilla on intra-abdominaalinen infektio

Kun lapsen ikä on 2 - 12 vuotta, paino enintään 40 kg ja munuaistoiminta normaali, suositusannostus on 112,5 mg/kg (100 mg piperasilliinia/12,5 mg tatsobaktaamia) 8 tunnin välein. Kun lapsen ikä on 2 - 12 vuotta, paino yli 40 kg ja munuaistoiminta normaali, tulee noudattaa aikuisille tarkoitettua annostusohjetta, joka on 4,5 g (4 g piperasilliinia/0,5 g tatsobaktaamia) 8 tunnin välein.

Hoidon keston tulee perustua infektion vaikeusasteeseen ja potilaan kliinisen ja bakteriologisen tilan kehitykseen. Hoidon kestoksi suositellaan vähintään 5 päivää ja enintään 14 päivää ottaen huomioon, että lääkkeen antamista tulee jatkaa vähintään 48 tuntia kliinisten merkkien ja oireiden häviämisen jälkeen.

*Annostus munuaisten toiminnanvajaajuuksessa:*

2 - 12-vuotiaat lapset

Piperasilliini/tatsobaktaamin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu lapsipotilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Munuaisten vajaatoiminnassa 2-12 -vuotiailla lapsilla annostuksen suositellaan seuraavalla tavalla:

Kreatiniinipuhdistuma	Suosittelu piperasilliini/tatsobaktaamiannos
> 50 ml/min	112,5 mg/kg (100 mg piperasilliinia/12,5 mg tatsobaktaamia) 8 tunnin välein
≤ 50 ml/min	78,75 mg/kg (70 mg piperasilliinia/8,75 mg tatsobaktaamia) 8 tunnin välein

Tämä annosmuutos on vain viitteellinen. Potilasta on seurattava tarkasti lääkeainetoksisuuden merkkien varalta. Lääkeannosta ja annosväliä muutetaan tarvittaessa niiden mukaisesti.

*Laskimonsisäinen injektio:*

Tazocin 2 g/0,25 g liuotetaan vähintään 10 millilitraan ja Tazocin 4 g/0,5 g liuotetaan vähintään 20 millilitraan johonkin seuraavista liuksista; injektionesteisiin käytettävä vesi, 0,9 % natriumkloridiliuos, natriumkloridia sisältävä MacroDEX-liuos, laktaattipitoinen Ringerin liuos, asetaattipitoinen Ringerin liuos tai asetaatti/malaattipitoinen Ringerin liuos. Ravistetaan pulloa kunnes jauhe on kokonaan liuennut. Jauheen pitäisi liueta noin 5-10 minuutin kuluessa. Injektio

annetaan laskimoon 3-5 minuutissa (ks. myös kohta 6.6).

#### *Laskimonsisäinen infuusio:*

Tazocin 2 g/0,25 g liuotetaan vähintään 10 millilitraan ja Tazocin 4 g/0,5 g liuotetaan vähintään 20 millilitraan injektioneesteisiin käytettävää vettä tai vastaavasti 0,9 % natriumkloridiliuokseen. Ravistetaan pulloa kunnes jauhe on kokonaan liuennut. Jauheen pitäisi liueta noin 5-10 minuutin kuluessa. Liuos laimennetaan tämän jälkeen haluttuun tilavuuteen (esim. 50 ml tai 100 ml). Laimentimena voidaan käyttää joko injektioneesteisiin käytettävää vettä, 0,9 % natriumkloridiliuosta, 5 % glukoosiliuosta, 5 % glukoosi + 0,9 % natriumkloridiliuosta, natriumkloridia sisältävää MacroDEX –liuosta, lakttaattipitoista Ringerin liuosta, asetaattipitoista Ringerin liuosta tai asetaatti/malaattipitoista Ringerin liuosta. Valmis liuos infusoidaan tasaisella nopeudella 20-30 minuutissa (ks. myös kohta 6.6).

Yllämainituilla tavoilla valmistetut valmiit liuokset on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tuntia 25 °C:ssa ja 48 tuntia 2-8°C:ssa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Piperasilliini/tatsobaktaami on kontraindikoitu potilailla, joiden tiedetään olevan yliherkkiä beetalaktaameille (mukaan lukien penisilliinit, kefalosporiinit, karbapeneemit ja monobaktaamit) tai beeta-laktamaasiestäjille.

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

Kuten muitakin beetalaktaamiantibiootteja käytettäessä on ennen piperasilliini/ tatsobaktaamihoidon aloittamista huolellisesti selvitettävä potilaan yliherkkyys penisilliineille, kefalosporiineille, beetalaktamaasiestäjille tai muille allergeeneille. Vakavia ja joitakin hengenvaarallisia yliherkkyysreaktioita (anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot, mukaan lukien sokki) on ilmoitettu esiintyneen penisilliinillä, mukaan lukien piperasilliini/tatsobaktaami, hoidetuilla potilailla. Näitä reaktioita esiintyy todennäköisemmin henkilöillä, joilla on aiemmin todettu herkkyyttä useille allergeeneille. Jos piperasilliini/tatsobaktaamille todetaan allerginen reaktio, on lääkkeen antaminen keskeytettävä. Vakavissa yliherkkyysreaktioissa voidaan tarvita adrenaliinia, hydrokortisonia, antihistamiineja tai muita hätätoimenpiteitä.

Vaikka piperasilliini/tatsobaktaamin, kuten muidenkin penisilliinien, toksisuus on alhainen, on suositeltavaa pitkäkestoisen hoidon aikana säännöllisesti seurata munuaisten ja maksan toimintaa sekä verenkuvaa.

Antibiootin indusoima pseudomembranoottinen koliitti saattaa ilmetä vaikeana jatkuvana ripulina, joka voi olla hengenvaarallinen. Pseudomembranoottinen koliitti voi puhjeta antibakteerisen hoidon aikana tai sen jälkeen.

Valmiste sisältää 2,79 mEq (64 mg) natriumia kutakin piperasilliinigrammaa kohden, mikä voi lisätä potilaan saamaa natriumin kokonaismäärää. Hypokalemiaa voi esiintyä potilailla, joiden kaliumvarannot ovat matalat tai joita hoidetaan samanaikaisesti lääkkeillä, jotka alentavat kaliumpitoisuutta (mm. sytostaattiset valmisteet ja diureetit). Ajoittaiset elektrolyyttimääritykset ovat suositeltavia näiden potilaiden osalta.

Joillakin beetalaktaami-antibiootteja saaneilla potilailla on esiintynyt verenvuotoa, johon on joissakin tapauksissa liittynyt poikkeavuutta hyytymisajassa, verihutaleiden aggregaatiossa ja protrombiinijassa. Poikkeamia esiintyy useammin munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla. Mikäli verenvuotoa esiintyy, antibioottihoito tulee keskeyttää ja hoitoa jatkaa muulla soveltuvalla lääkityksellä.

Leukopeniaa ja neutropeniaa saattaa esiintyä, erityisesti pitkäaikaiskäytön yhteydessä, joten verisolujen muodostusta tulee tällöin seurata säännöllisesti.

Kuten muidenkin penisilliini-antibioottien kanssa, voi neurologisia komplikaatioita (kuten kouristuksia) esiintyä korkeita annoksia käytettäessä, etenkin potilailla joiden munuaistoiminta on heikentynyt.

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

Kun piperasilliinia käytetään yhdessä vekuronin kanssa, on osoitettu vekuronin neuromuskulaarisalpauksen pidentyvän. Non-depolarisoivien lihasrelaksanttien samanlaisesta toimintamekanismista johtuen on odotettavissa, että minkä tahansa non-depolarisoivan lihasrelaksantin aikaansaama neuromuskulaarisalpaus voi pitkittyä piperasilliinin läsnäollessa.

Sopiva koagulaatiotesti ja säännöllinen seuranta tulee tehdä, jos piperasilliini/tatsobaktaamia annostellaan samanaikaisesti hepariinin, oraalisten antikoagulanttien tai muiden hyytymistekijöihin ja trombosyyttitoimintaan vaikuttavien lääkkeiden kanssa.

Piperasilliini saattaa vähentää metotreksaatin erittymistä. Lääkkeen toksisuuden välttämiseksi potilaan seerumin metotreksaattipitoisuus tulee määrittää.

Kuten muidenkin penisilliinien, samanaikainen probenesidin käyttö pidentää sekä piperasilliinin että tatsobaktaamin puoliintumisaikaa ja alentaa niiden munuaispuhdistumaa. Tämä ei kuitenkaan vaikuta kummankaan lääkeaineen huippupitoisuuteen plasmassa.

Piperasilliini yksin tai yhdessä tatsobaktaamin kanssa ei muuta merkittävästi tobramysiinin farmakokinetiikkaa henkilöillä, joilla on normaali munuaistoiminta, ja henkilöillä, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisen vajaatoimintaa. Tobramysiini ei myöskään muuta piperasilliinin, tatsobaktaamin ja M1 metaboliitin farmakokinetiikkaa merkittävästi.

Jos piperasilliini/tatsobaktaamia käytetään samanaikaisesti jonkin toisen antibiootin kanssa, tulee lääkkeet kuitenkin annostella erikseen. Tazocinin sekoittaminen aminoglykosidin kanssa *in vitro* voi aiheuttaa aminoglykosidin huomattavaa inaktiivatiota. Kuitenkin amikasiini ja gentamisiini on todettu soveltuvan Tazocinin kanssa *in vitro* tietyissä liuoksissa ja konsentraatioissa määrätyn ehdoin (ks. kohta 6.6).

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

Piperasilliini/tatsobaktaami -injektiota saaneilla potilailla on raportoitu positiivisia testituloksia käytettäessä Platelia Aspergillus EIA –testiä (Bio-Rad Laboratories), vaikka myöhemmin on todettu, ettei heillä ole Aspergillus –infektiota. Non-Aspergillus polysakkaridien ja polyfuraanoidien ristireaktioita on raportoitu Platelia Aspergillus EIA –testissä (Bio-Rad Laboratories). Tästä johtuen, piperasilliini/tatsobaktaamia saaneiden potilaiden positiivisiin tuloksiin tulisi suhtautua harkiten ja tulos tulisi varmistaa muilla diagnostisilla menetelmillä.

#### 4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus: Hiirillä ja rotilla tehdyissä tutkimuksissa ei piperasilliini /tatsobaktaami –yhdistelmällä ole havaittu embryotoksisia tai teratogeenisiä vaikutuksia. Raskaudenaikaisesta käytöstä ei piperasilliini /tatsobaktaami –yhdistelmällä eikä piperasilliinilla tai tatsobaktaamilla erikseen ole tehty riittäviä kontrolloituja tutkimuksia. Piperasilliini ja tatsobaktaami läpäisevät istukan. Valmistetta tulisi käyttää raskauden aikana vain mikäli hoidosta saatava odotettu hyöty on äidille ja sikiölle aiheutuvia mahdollisia riskejä suurempi.

Imetys: Piperasilliini erittyy äidinmaitoon pieninä pitoisuuksina; tatsobaktaamin pitoisuuksia äidinmaidosta ei ole tutkittu. Valmistetta tulisi käyttää imetyksen aikana vain mikäli hoidosta saatava odotettu hyöty on äidille ja sikiölle aiheutuvia mahdollisia riskejä suurempi.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei oleellinen.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Kliinisistä tutkimuksista saadut kokemukset ovat osoittaneet, että piperasilliini/tatsobaktaami on yleensä hyvin siedetty.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b> ≥1/100, <1/10	<b>Melko harvinainen</b> ≥1/1,000, <1/100	<b>Harvinainen</b> ≥1/10,000, <1/1,000	<b>Hyvin harvinainen</b> <1/10,000
------------------------	---------------------------------	--	---	---------------------------------------

<b>Infektiot</b>		Candida – superinfektio		
<b>Veri ja imukudos</b>		Leukopenia, neutropenia, trombosytopenia	Anemia, verenvuoto (mukaan lukien purppura, nenäverenvuoto, vuotoajan pidentyminen), eosinofilia, hemolyyttinen anemia	Agranulosytoosi, positiivinen suora Coombsin koe, pansytopenia, pitkittänyt partiaalinen tromboplastiiniaika, protrombiiniajan pidentyminen, trombosytoosi
<b>Immuuni- järjestelmä</b>		Allerginen reaktio	Anafylaktinen/anafy- laktoidinen reaktio (mukaan lukien sokki)	
<b>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</b>				Veren albumiini- pitoisuuden lasku, veren glukoosi- pitoisuuden lasku, veren kokonais- proteiinipitoisuuden lasku, hypokalemia
<b>Hermosto</b>		Päänsärky, unettomuus	Hallusinaatio	
<b>Verisuonisto</b>		Hypotensio, flebiitti, tromboflebiitti	Punastelu, turvotus	
<b>Ruoansulatus- elimistö</b>	Ripuli, pahoinvointi, oksentelu	Ummetus, dyspepsia, keltatauti, suun kuivuminen, stomatiitti	Vatsakipu, pseudo- membranoottinen koliitti, löysät ulosteet	
<b>Maksa ja sappi</b>		Kohonnut ASAT, kohonnut ALAT	Kohonnut bilirubiini, kohonnut veren alkaalinen fosfataasi, kohonnut plasman glutamyyli-transfe- raasi (GT), hepatiitti	
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	Ihottuma	Kutina, urtikaria, punoitus	Rakkulaihottuma, eryteema multiforme, ekseema, eksantema, makulopapulaarinen ihottuma	Stevens-Johnson syndrooma, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä)
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>			Nivelsärky, lihasheikkous, lihaskipu	
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>		Kohonnut veren kreatiniinipitoisuus	Interstitiaalinen nefriitti, munuaisten vajaatoiminta	Veren ureatypen nousu
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		Kuume, pistoskohdan reaktiot	Vilunväreet, väsymys, lisääntynyt hikoilu	

Piperasilliini-hoito on yhdistetty kuumeen ja ihottuman yleistymiseen kystistä fibroosia sairastavilla potilailla.

#### 4.9 Yliannostus

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu piperasilliinin/tatsobaktaamin yliannostustapauksia. Suurin osa näistä havaituista tapahtumista (pahoinvointi, oksentelu ja ripuli) on havaittu myös suositellun annoksen käytön yhteydessä. Potilaat saattavat kokea neuromuskulaarista kiihtymistä tai kouristuksia suositeltua suurempien annosten intravenoosin käytön yhteydessä (erityisesti munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä).

Erityistä antidoottia ei tunneta. Oireenmukainen tukihoito on suositeltavaa. Liiallisia seerumin piperasilliini- tai tatsobaktaamipitoisuuksia voidaan alentaa hemodialyysillä.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

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

Tazocinin vaikuttava aine on piperasilliini yhdistettynä tatsobaktaamiin. Piperasilliini on puolisynteettinen penisilliini, jonka bakterisidinen vaikutus kohdistuu soluseinämän synteessin estämiseen. Tatsobaktaami, penisilliinisulfonihappo, on tehokas beetalaktamaasiestäjä, joka inaktivoi monia sekä plasmidivälitteisiä että kromosomaalisia beetalaktamaaseja, jotka tavallisesti aiheuttavat resistenssiä penisillineille ja kefalosporiineilla (mukaan lukien myös kolmannen polven kefalosporiinit). Tatsobaktaamin yhdistäminen piperasilliiniin laajentaa piperasilliinin antibakteerispektriä kattamaan monia beetalaktamaaseja tuottavia bakteereita, jotka normaalisti olisivat resistenttejä piperasilliinille ja monille muille beetalaktamiantibioteille. Piperasilliini/tatsobaktaamissa yhdistyvät laajakirjoisen penisilliinin ja beetalaktamaasi-estäjän ominaisuudet.

#### *Mikrobiologia.*

Piperasilliini/tatsobaktaami kestää useimpia beetalaktamaaseja ja sen bakterisidinen vaikutus kattaa monet sekä aerobiset että anaerobiset grampositiiviset ja gramnegatiiviset bakteerit. Seuraavien bakteerien sekä beetalaktamaaseja tuottavat että tuottamattomat kannat ovat yleensä herkkiä piperasilliini/tatsobaktaamille:

Gramnegatiiviset. *Eschericia coli*, *Citrobacter* spp. (mukaan luettuina *C.freundii*, *C.diversus*), *Klebsiella* spp. (mukaan luettuina *K.pneumoniae*, *K. oxytoca*), *Enterobacter* spp. (mukaan luettuina *E.cloacae*, *E.aerogenes*), *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Plesiomonas shigelloides*, *Morganella morganii*, *Serratia* spp. (mukaan lukien *S.marcescens*, *S. liquifaciens*), *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas* spp. (*P.fluorescens*), *Burkholderia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Moraxella catarrhalis*, *Moraxella* spp., *Acinetobacter* spp., *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Pasteurella multocida*, *Yersinia* spp., *Campylobacter* spp., *Gardnerella vaginalis*. Piperasilliini/tatsobaktaamin ja aminoglykosidiantibiioottien yhdistelmät ovat osoittautuneet in vitro vaikutukseltaan synergistisiksi moniresistentteihin *Pseudomonas aeruginosa*-kantoihin.

Grampositiiviset. *Streptococcus* spp. (mukaan lukien *S.pneumoniae*, *S.pyogenes*, *S.bovis*, *S.agalactiae*, *S.viridans*, C- ja G-ryhmän streptokokit), *Enterococcus* spp. (mukaan lukien *E.faecalis*, *E. faecium*), *Staphylococcus aureus* (ei metisilliiniresistentit), *S.saphrophyticus*, *S.epidermidis* (ei metisilliiniresistentit koagulaasi-negatiiviset stafylokokit), *Corynebacterium* spp., *Listeria monocytogenes*, *Nocardia* spp.

Anaerobit. *Bacteroides* spp. (mukaan lukien *B.bivius*, *B.disiens*, *B.capillosus*, *B.melaninogenigus*,

*B.oralis*), *Bacteroides fragilis*-ryhmä (mukaan lukien *B.fragilis*, *B.vulgatus*, *B.distasonis*, *B.ovatus*, *B.thetaiotaomicron*, *B.uniformis*, *B. asaccharolyticus*), *Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium* spp., *Eubacterium* spp., *Clostridium* spp., (mukaan lukien *C.difficile*, *C.perfringens*) *Veillonella* spp., *Actinomyces* spp.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Piperasilliini/tatsobaktaamin huippupitoisuudet seerumissa saavutetaan välittömästi laskimonsisäisen infuusion tai injektion lopettamisen ja 40-50 minuuttia lihakseen annetun injektion jälkeen. Viiden minuutin laskimonsisäisen infuusion jälkeen piperasilliini/tatsobaktaamilla saavutettavat seerumipitoisuudet aikuisilla ovat:

Aika infuusiosta	Piperasilliini/tatsobaktaami seerumipitoisuus (µg/ml) annoksella	
	2 g/0,25 g	4 g/0,5 g
0 t	237/23,4	364/34,3
0,5 t	76/8,0	165/17,9
2 t	13/1,7	37/4,8
4 t	3/0,7	7/0,9

Injektiona lihakseen annetun 2 g:n/0,25 g:n annoksen jälkeen vastaavat pitoisuudet aikuisilla ovat:

Aika injektioista	Piperasilliini/tatsobaktaami seerumipitoisuus (µg/ml)
0,5 t	55/10,5
1 t	45/7,4
2 t	19/3,2
4 t	4/0,9

Terveillä koehenkilöillä piperasilliini/tatsobaktaamin puoliintumisaika plasmassa vaihtelee 0,7:stä 1,2:een tuntiin. Annoksen suuruus tai infuusion nopeus eivät vaikuta puoliintumisaikaan. Sitoutuminen seerumin proteiineihin on piperasilliinilla 21 % ja tatsobaktaamilla 23 % seerumipitoisuuksilla 100 µg/ml asti.

Piperasilliini/tatsobaktaami jakautuu hyvin kudoksiin ja nesteisiin ja terapeuttisia pitoisuuksia saavutetaan mm. suolen limakalvoilla, keuhkoissa, sappirakossa ja sapessa. Piperasilliini ei metaboloidu elimistössä ja erittyy aktiivisessa muodossa pääasiassa glomerulusfiltraation ja aktiivisen tubulussekreetin avulla. 69 % annetusta piperasilliinista erittyy muuttumattomana virtsaan. Loppuosa annoksesta erittyy sapen kautta. Tatsobaktaami metaboloituu yhdeksi mikrobiologisesti inaktiiviksi metaboliitiksi, joka erittyy virtsaan. Myös tatsobaktaami ja sen metaboliitti erittyvät glomerulusfiltraation ja tubulussekreetin avulla. Tatsobaktaamista noin 80 % erittyy muuttumattomana virtsaan.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Piperasilliini/tatsobaktaami ei ole osoittanut teratogeenisuutta lisääntymistoksisuustutkimuksissa hiirillä ja rotilla.

Piperasilliini/tatsobaktaamiyhdistelmällä ei todettu genotoksisuutta *in vitro* ja *in vivo* testeissä. Piperasilliinin ja tatsobaktaamin erillisissä testeissä, suurimmassa osassa ei todettu genotoksisuutta *in vitro* ja *in vivo* testeissä. Piperasilliinilla ja tatsobaktaamilla tehty pistemutaatiotesti nisäkässoluissa (hiiren lymfoomasolut) oli positiivinen.

Karsinogeenisyystutkimuksia ei ole tehty piperasilliinilla, tatsobaktaamilla tai niiden yhdistelmällä.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Dinatriumedetaatti (EDTA)  
Sitruunahappomonohydraatti

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

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

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

Tazocinin sekoittaminen aminoglykosidin kanssa *in vitro* voi aiheuttaa aminoglykosidin huomattavaa inaktiivatiota. Kuitenkin amikasiini ja gentamisiini on todettu soveltuvan piperasilliini/tatsobaktaamin kanssa *in vitro* tietyissä liuoksissa ja konsentraatioissa määrätyn ehdoin (ks. kohta 6.6).

Piperasilliini/tatsobaktaamia ei tule lisätä verituotteisiin eikä albumiinihydrolysaatteihin.

Piperasilliini/tatsobaktaamia ei saa sekoittaa injektioruiskussa tai infuusiopullossa muiden lääkkeiden kanssa, koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole suoritettu.

### 6.3 Kesto aika

3 vuotta.

### 6.4 Säilytys

Injektio- ja infuusiokuiva-aine ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttövalmis liuos: Käyttövalmiin liuoksen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tuntia 25 °C:ssa ja 48 tuntia 2-8°C:ssa.

Mikrobiologisista syistä käyttövalmis liuos tulisi käyttää heti. Jos näin ei tapahdu, käyttövalmiin liuoksen säilytysaika ja -olosuhteet käyttöönottoon asti ovat käyttäjän vastuulla. Säilytysajan ja -olosuhteiden ei tulisi kuitenkaan ylittää 24 tuntia 2-8°C:ssa.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kumitulpalla varustetut lasiset injektiopullot (tyypin I lasia), joissa kuiva-ainetta injektiota ja infuusiota varten 12x2 g/0,25 g, 12x4 g/0,5 g.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

#### Liuoksen valmistus:

*Laskimonsisäinen injektio:* Tazocin 2 g/0,25 g liuotetaan vähintään 10 millilitraan ja Tazocin 4 g/0,5 g liuotetaan vähintään 20 millilitraan johonkin seuraavista liuoksista; injektionesteisiin käytettävä vesi, 0,9 % natriumkloridiliuos, natriumkloridia sisältävä MacroDEX-liuos, laktaattipitoinen Ringerin liuos, asetaattipitoinen Ringerin liuos tai asetaatti/malaattipitoinen Ringerin liuos. Ravistetaan pulloa kunnes jauhe on kokonaan liennut. Jauheen pitäisi liueta noin 5-10 minuutin kuluessa. Injektio annetaan laskimoon 3-5 minuutissa.

*Laskimonsisäinen infuusio:* Tazocin 2g/0,25 g liuotetaan vähintään 10 millilitraan ja Tazocin 4g/0,5 g liuotetaan vähintään 20 millilitraan injektionesteisiin käytettävää vettä tai vastaavasti 0,9 % natriumkloridiliuokseen. Ravistetaan pulloa kunnes jauhe on kokonaan liennut. Jauheen pitäisi liueta noin 5-10 minuutin kuluessa. Liuos laimennetaan tämän jälkeen haluttuun tilavuuteen (esim. 50 ml tai 100 ml). Laimentimena voidaan käyttää joko injektionesteisiin käytettävää vettä, 0,9 % natriumkloridiliuosta, 5 % glukoosiliuosta, 5 % glukoosi + 0,9 % natriumkloridiliuosta, natriumkloridia sisältävää MacroDEX –liuosta, laktaattipitoista Ringerin liuosta, asetaattipitoista Ringerin liuosta tai asetaatti/malaattipitoista Ringerin liuosta. Valmis liuos infusoidaan tasaisella nopeudella 20-30 minuutissa.

*Tazocinin samanaikainen käyttö aminoglykosidien kanssa*

EDTA:ta sisältävä Tazocin on yhteensopiva ainoastaan seuraavien aminoglykosidien kanssa: amikasiini ja gentamisiini. Tazocin voidaan antaa näiden kanssa samanaikaisesti kaksikanavaisena katetri-infusiona taulukossa esitetyllä tavalla:

Piperasilliini/tatsobaktaami (g) annos	Piperasilliini/tatsobaktaami liuosmäärä laimentamisen jälkeen (ml)	Aminoglykosidin pitoisuus liuoksessa * (mg/ml)	Laimennusliuos
2 g/0,25 g tai 4 g/0,5 g	50, 100 tai 150 ml	Amikasiini 1,75 – 7,5 mg/ml	0,9 % natriumkloridi- tai 5 % glukoosiliuos
2 g/0,25 g tai 4 g/0,5 g	100 tai 150 ml	Gentamisiini 0,7 – 3,32 mg/ml	0,9 % natriumkloridiliuos

\* Aminoglykosidiannos tulee määrätä potilaan painon, infektion vaikeusasteen (vakava tai henkeäuhkaava) sekä munuaistoiminnan (kreatiini puhdistuman) mukaan.

Tazocinin yhteensopivuutta muiden aminoglykosidien kanssa ei ole määritetty. Tazocinin samanaikainen anto muilla kuin yllä mainituilla menettelytavoilla kaksikanavaisena katetri-infusiona voi aiheuttaa aminoglykosidin inaktivaation.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Myyntiluvan haltija

Pfizer Oy

Tietokuja 4

00330 Helsinki

Edustaja

Pfizer AB

191 90 Sollentuna, Ruotsi

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

11569

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

26.9.1994

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

3.5.2010