

LIITE III

Valmisteyhteenveto, myyntipäälyysmerkinnät ja pakkausseloste

Huomautus: tämä valmisteyhteenveto, myyntipäälyysmerkinnät ja pakkausseloste on komission päätöksen aikana voimassa oleva versio.

Komission päätöksen jälkeen jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset päivittävät yhteistyössä viitejäsenvaltion kanssa tuotetiedot tarpeen mukaan. Siksi tämä valmisteyhteenveto, myyntipäälyysmerkinnät ja pakkausseloste ei välttämättä vastaa nykyistä tekstiä.

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tazocin ja rinnakkaisnimet (ks. Liite I) 2 g / 0,25 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Tazocin ja rinnakkaisnimet (ks. Liite I) 4 g / 0,5 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten

[Ks. Liite I - Täytetään kansallisesti]

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioapullo 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 injektioapullo Tazocinia sisältää 5,58 mmol (128 mg) natriumia.

Yksi injektioapullo 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 injektioapullo Tazocinia 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 aikuisilla ja yli 2-vuotiailla lapsilla (ks. kohdat 4.2 ja 5.1):

Aikuiset ja nuoret

- Vakava keuhkokuume mukaan lukien sairaalasyntyinen ja hengityslaittehoitoon 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 neutropeenisillä lapsilla, 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.

Sairaalasynnytyisen 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)

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.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät 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 yhteenveto annostiheydestä ja annoksista painokiloa kohti pediatriksille 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.

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.

Antoreitit

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

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

Katso valmistusohjeet kohdasta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille, muille penisilliineille/bakteerilääkkeille tai apuaineille.

Aiemmat vaikeat akuutit yliherkkyysreaktiot joillekin muille beetalaktaameille aktiivisina aineina (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 seikkojen kuten infektion vakavuuden ja muille asianmukaisille antibakteriaalisille aineille ilmenevän resistenssin perusteella.

Ennen Tazocin-hoidon aloittamista on selvítettävä 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 epinefriinin (adrenaliinin) antoa ja muita hätätoimenpiteitä.

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, trombosyytti-aggregaatiossa ja protrombiinijasssa. 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, hematopoeettisen 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 injektioampulli Tazocinia sisältää 5,58 mmol (128 mg) natriumia ja yksi 4 g:n / 0,5 g:n injektioampulli Tazocinia sisältää 11,16 mmol (256 mg) natriumia. Tämä tulee ottaa huomioon hoidettaessa potilaita, jotka noudattavat vähänatriumista ruokavaliota.

Hypokalemiaa saattaa esiintyä, jos potilaan kaliumvarastot ovat alhaiset tai hän käyttää samanaikaisesti jotakin muuta veren kaliumpitoisuutta pienentävää lääkinnällistä tuotetta, 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 samanaikaisesta

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 gentamisiinin 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.

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 Fertilititeetti, 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. Piperasilliinia/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.

Fertilititeetti

Rotilla tehdyssä fertilititeettitutkimuksessa ei havaittu mitään vaikutuksia fertilititeetissä tai pariutumisessa, kun rotille oli annettu 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 raportoidut haittavaikutukset (joita esiintyy 1–10 potilaalla 100:sta) ovat ripuli, oksentelu, pahoinvointi ja ihottuma.

Haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa taulukossa elinjärjestelmittäin ja MedDRAn suosittelman termistön mukaisesti. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Yleinen ≥ 1/100– < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000–< 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000– < 1/1 000	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)
Infektiot		Candida-superinfektio		
Veri ja imukudos		leukopenia, neutropenia, trombositopenia	anemia, hemolyyttinen anemia, purppura, nenäverenvuoto, pitkittynyt verenvuoto, eosinofilia	agranulosytoosi, pansytopenia, pidentynyt aktivoitu partiaalinen tromboplastiini-aika, pidentynyt protrombiiniaika, positiivinen suora Coombsin koe, trombosytomia
Immuunijärjestelmä		yliherkkyys	anafylaktinen/ anafylaktoidinen reaktio (mukaan lukien sokki)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus				hypokalemia, verensokerin lasku, veren albumiini-pitoisuuden lasku, veren kokonaisproteiini-pitoisuuden lasku
Hermosto		päänsärky, unettomuus		
Verisuonisto		hypotensio, tromboflebiitti, flebiitti	punoitus ja kuumotus	
Ruoansulatuselimistö	ripuli, oksentelu, pahoinvointi	ikterus, stomatiitti, ummetus, dyspepsia	pseudomembranoottinen koliitti, vatsakipu	
Maksa ja sappi		kohonnut veren alaniini-aminotransferaasin pitoisuus, kohonnut veren aspartaatti-aminotransferaasin pitoisuus	hepatiitti, kohonnut veren bilirubiinipitoisuus, kohonnut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus, kohonnut veren gammaglutamyyli-transferaasin pitoisuus	

Iho ja ihonalainen kudos	ihottuma, myös makulo-papulaarinen ihottuma	urtikaria, kutina	erythema multiforme, rakkulaihottuma, eksanteema	toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä
Luusto, lihakset ja sidekudos			nivel- ja lihaskipu	
Munuaiset ja virtsatiet		kohonnut veren kreatiniinipitoisuus	munuaisten vajaatoiminta, tubulo-interstitiaalinen nefriitti	kohonnut veren ureapitoisuus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		kuume, injektiokohdan reaktio	vilunväristykset	

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

4.9 Yliannostus

Oireet

Piperasilliinin/tatsobaktaamin yliannostustapauksia on raportoitu valmisteiden 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 kliinisen 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 synteessin estoon.

Tatsobaktaami, joka on rakenteellisesti sukua penisilliineille, estää monia beetalaktamaaseja, jotka yleensä aiheuttavat resistenssiä penisilliineille 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: molekyyliluokkiin B, C ja D kuuluvat beetalaktamaasit. Tatsobaktaami ei myöskään tarjoa suojaa molekyyliluokkien 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) Herkkyuden arvioimiseksi tatsobaktaamin pitoisuus on vakio, 4 mg/l

Taudinaiheuttaja	Lajikohtaiset raja-arvot ($S \leq R >$)
Enterobacteriaceae	8/16
Pseudomonas	16/16
gramnegatiiviset ja grampositiiviset anaerobit	8/16
Ei-lajikohtaiset raja-arvot	4/16

Streptococcus-bakteerien herkkyys on päätelty penisilliiniherkkydestä.

Staphylococcus-bakteerien herkkyys on päätelty oksasilliiniherkkydestä.

Herkkyys

Joidenkin lajien kohdalla saattaa vallitsevuudessa olla maantieteellistä ja ajallista vaihtelua, joten paikallinen tieto resistenssistä on toivottavaa, erityisesti vaikeita infektiota 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</i> -ryhmän streptokokit
<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 SAATTAO 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> <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</i> ssp. <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>Chlamydia 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 puoliintumisaikat 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 puoliintumisaikat pitenevät kun kreatiniinipuhdistuma pienenee. Piperasilliinin osalta puoliintumisaikan 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 prekliiniset 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 pienenemistä ja sellaisten sikiöiden lukumäärän lisääntymistä, joilla havaittiin kylkiluiden luutumisen hidastumista ja vaihtelua, sekä samanaikaista emon toksisuutta. F1-sukupolven fertiliteetti ja F2-sukupolven alkuioiden 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 24 tunnin ajan 25 °C:ssa, ja 48 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:ssa.

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

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

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

Pakkauskoot: 1, 5, 10, 12, tai 25 injektiopulloa/pahvikotelo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttövalmiiksi sekoittaminen ja laimentaminen on tehtävä aseptisissä 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⁾
- Glukoosi 5 %

⁽¹⁾ Suurin suositeltu määrä injektioneisteisiin 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
- Glukoosi 5 %
- 6 % dekstraani / 0,9 % natriumkloridi
- 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 valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Vain kertakäyttöön. Käyttämätön liuos on hävitettävä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[Ks. Liite I - Täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

{tel}

{fax}

{e-mail}

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[Täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti]

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla sivustossa

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO JA INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tazocin ja rinnakkaisnimet (ks. Liite I) 2 g / 0,25 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Tazocin ja rinnakkaisnimet (ks. Liite I) 4 g / 0,5 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Piperasilliini / tatsobaktaami

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektio pullo sisältää: 2 g piperasilliinin natriumsuolaa ja 0,25 g tatsobaktaamin natriumsuolaa.

Yksi injektio pullo sisältää: 4 g piperasilliinin natriumsuolaa ja 0,5 g tatsobaktaamin natriumsuolaa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Dinatriumedetaatti (EDTA) ja sitruunahappomonohydraatti.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 injektio pullo, joka sisältää infuusiokuiva-ainetta, liuosta varten.

5 x 1 injektio pulloa, jotka sisältävät infuusiokuiva-ainetta, liuosta varten.

10 x 1 injektio pulloa, jotka sisältävät infuusiokuiva-ainetta, liuosta varten.

12 x 1 injektio pulloa, jotka sisältävät infuusiokuiva-ainetta, liuosta varten.

25 x 1 injektio pulloa, jotka sisältävät infuusiokuiva-ainetta, liuosta varten.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon käyttövalmiiksi sekoittamisen ja laimentamisen jälkeen.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
--

Avaamattomat injektiopullot: Säilytä alle 25 °C:ssa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

[Ks. Liite I - Täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

{tel}

{fax}

{e-mail}

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

[Täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[Täytetään kansallisesti]

PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

Tazocin

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

Tazocin

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

piperasilliini/tatsobaktaami

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä TAZOCIN on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät TAZOCINIA
3. Miten TAZOCINIA käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. TAZOCININ säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ TAZOCIN ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Piperasilliini kuuluu laajakirjoisten penisilliinantibioottien lääkeryhmään ja on tehokas monia eri bakteerilajeja vastaan. Tatsobaktaami voi estää joidenkin vastustuskykyisten bakteerien kykyä vastustaa piperasilliinia. Tämä tarkoittaa sitä, että piperasilliini ja tatsobaktaami samanaikaisesti annettuna tuhoaa useampia bakteerilajeja.

TAZOCINIA käytetään aikuisilla ja nuorilla bakteeri-infektioiden, kuten alempien hengitysteiden tulehdusten (keuhkojen), virtsatietulehdusten (munuaisten ja virtsarakon), vatsan alueen tulehdusten sekä ihon tai veren tulehdusten hoitoon. TAZOCINIA voidaan käyttää bakteerien aiheuttamien tulehdusten hoitoon, kun potilaan valkosolumäärä on alhainen (heikentynyt vastustuskyky infektiolle).

TAZOCINIA käytetään 2–12-vuotiailla lapsilla hoitamaan vatsan alueen tulehduksia, kuten umpisuolen tulehdusta ja vatsakalvontulehdusta (vatsan alueen elinten pinnan ja nesteiden tulehdusta), sekä sappirakon (biliaarisia) tulehduksia. TAZOCINIA voidaan käyttää bakteerien aiheuttamien tulehdusten hoitoon, kun potilaan valkosolumäärä on alhainen (heikentynyt vastustuskyky infektiolle).

Joissakin vaikeissa infektioiden lääkäri saattaa harkita TAZOCININ käyttöä yhdessä muiden antibioottien kanssa.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT TAZOCINIA

Älä käytä TAZOCINIA

- jos olet allerginen (yliherkkä) piperasilliinille tai tatsobaktaamille tai TAZOCININ jollekin muulle aineelle.
- jos olet allerginen (yliherkkä) antibiooteille, kuten penisilliineille, kefalosporiineille tai muille beetalaktamaasin estäjille, sillä saatat olla allerginen TAZOCINILLE.

Ole erityisen varovainen TAZOCININ suhteen

- jos sinulla on allergioita. Jos sinulla on useita allergioita, kerro niistä lääkärille tai muulle hoitoalan ammattilaiselle ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä.
- jos kärsit ripulista ennen hoitoa tai sinulle tulee ripuli hoidon aikana tai sen jälkeen. Kerro siitä siinä tapauksessa välittömästi lääkärille tai muulle hoitoalan ammattilaiselle. Älä ota mitään lääkettä ripuliin keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.
- jos sinulla on alhainen veren kaliumpitoisuus. Lääkärisi voi haluta tarkistaa munuaistesi toiminnan ennen tämän lääkkeen käyttöä ja määrätä sinulle säännöllisiä verikokeita hoidon aikana.
- jos sinulla on munuais- tai maksavaivoja, tai jos saat dialyysihoitoa. Lääkärisi saattaa haluta tarkistaa munuaistesi toiminnan ennen tämän lääkkeen käyttöä ja määrätä sinulle säännöllisiä verikokeita hoidon aikana.
- jos otat antikoagulantteiksi kutsuttuja veren liiallisen hyytymisen estoon käytettäviä lääkkeitä (verenohennuslääkkeitä) (ks. myös **Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö**), tai jos sinulla esiintyy odottamatonta verenvuotoa hoidon aikana. Tässä tapauksessa sinun on ilmoitettava asiasta välittömästi lääkärille tai muulle hoitoalan ammattilaiselle.
- jos saat kouristuksia hoidon aikana. Tässä tapauksessa sinun on ilmoitettava asiasta lääkärille tai muulle hoitoalan ammattilaiselle.
- jos epäilet, että infektiosi on pahentunut tai että sinulle on kehittynyt uusi infektio. Tässä tapauksessa sinun on ilmoitettava asiasta lääkärille tai muulle hoitoalan ammattilaiselle.

Käyttö alle 2-vuotiaille lapsille

Piperasilliinin/tatsobaktaamin käyttöä alle 2-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärille tai muulle hoitoalan ammattilaiselle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Joillakin lääkkeillä voi olla yhteisvaikutuksia piperasilliinin ja tatsobaktaamin kanssa.

Tällaisia lääkkeitä ovat:

- probenesidi (kihtilääke). Tämä voi pidentää aikaa, joka kuluu piperasilliinin ja tatsobaktaamin poistumiseen elimistöstä.
- verta ohentavat tai veritulppeiden hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. hepariini, varfariini tai aspiriini).
- leikkauksen aikana käytettävät lihaksia rentouttavat lääkkeet. Kerro lääkärille, jos olet menossa leikkaukseen, jossa käytetään yleisanestesiaa.
- metotreksaatti (syövän, nivelreuman tai psoriasiksen hoitoon käytettävä lääke). Piperasilliini ja tatsobaktaami voivat pidentää aikaa, joka kuluu metotreksaatin poistumiseen elimistöstä.
- veren kaliumpitoisuutta alentavat lääkkeet (esim. nesteenpoistolääkkeet tai eräät syöpälääkkeet)
- lääkkeet, jotka sisältävät muita antibiootteja tobramysiiniä tai gentamysiiniä. Kerro lääkärille, jos sinulla on häiriöitä munuaisten toiminnassa.

Vaikutus laboratoriokokeisiin

Jos sinun on annettava veri- tai virtsanäyte, kerro lääkärille tai laboratoriohenkilökunnalle, että käytät TAZOCINIA.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana, luulet olevasi raskaana tai suunnittelet raskautta, kerro siitä lääkärille tai muulle hoitoalan ammattilaiselle ennen tämän lääkkeen ottamista. Lääkäri päättää, voitko käyttää TAZOCINIA.

Piperasilliini ja tatsobaktaami voivat siirtyä lapseen kohdussa tai rintamaidon välityksellä. Jos imetat, lääkäri päättää, voitko käyttää TAZOCINIA.

Ajaminen ja koneiden käyttö

TAZOCININ ei odoteta vaikuttavan ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

*Tärkeää tietoa **TAZOCININ** sisältämistä aineista*

TAZOCIN 2 g / 0,25 g sisältää 5,58 mmol (128 mg) natriumia.

TAZOCIN 4 g / 0,5 g sisältää 11,16 mmol (256 mg) natriumia.

Tämä on otettava huomioon, jos noudatat vähänatriumista ruokavaliota.

3. MITEN TAZOCINIA KÄYTETÄÄN

Lääkäri tai muu hoitoalan ammattilainen antaa sinulle tätä lääkettä infuusiona (30 minuuttia kestäväenä tiputuksena) laskimoon. Annoksen suuruus riippuu siitä, mihin tarkoitukseen hoitoa annetaan, iästäsi ja siitä, onko sinulla munuaisongelmia.

Käyttö aikuisille ja yli 12-vuotiaille nuorille

Tavanomainen annos on 4 g / 0,5 g piperasilliinia/tatsobaktaamia annettuna 6–8 tunnin välein laskimoon (suoraan verenkiertoon).

Käyttö 2–12-vuotiaille lapsille

Tavanomainen annos lapsille vatsan alueen infektioiden on 100 mg / 12,5 mg / painokilo piperasilliinia/tatsobaktaamia annettuna 8 tunnin välein laskimoon (suoraan verenkiertoon).

Tavanomainen annos lapsille, joilla on alhainen veren valkosolujen määrä on 80 mg / 10 mg / painokilo piperasilliinia/tatsobaktaamia annettuna 6 tunnin välein laskimoon (suoraan verenkiertoon).

Lääkäri laskee lapselle sopivan annoksen lapsen painon perusteella. Annos ei kuitenkaan ole yli 4 g / 0,5 g TAZOCINIA vuorokaudessa.

Tulet saamaan TAZOCINIA, kunnes infektion oireet ovat täysin hävinneet (5–14 päivää).

Käyttö munuaisongelmista kärsiville potilaille

Lääkärin voi olla tarpeen muuttaa TAZOCIN-annosta tai antamistiheyttä. Lääkäri saattaa myös ottaa sinulta verikokeen varmistaakseen, että saamasi annos on oikea, varsinkin, jos sinun on otettava tätä lääkettä pidemmän aikaa.

*Jos saat enemmän **TAZOCINIA** kuin sinun pitäisi*

Koska TAZOCINIA antaa sinulle lääkäri tai muu hoitoalan ammattilainen, on epätodennäköistä, että saisit väärän annoksen. Jos sinulle kuitenkin ilmaantuu haittavaikutuksia, kuten kouristuksia, tai jos epäilet saaneesi liian suuren annoksen, kerro siitä välittömästi lääkärille.

*Jos sinulle unohdetaan antaa **TAZOCINIA***

Jos epäilet, että TAZOCIN-annos on jäänyt antamatta, kerro siitä välittömästi lääkärille tai muulle hoitoalan ammattilaiselle.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai muun hoitoalan ammattilaisen puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, TAZOCIN voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai muulle hoitoalan ammattilaiselle.

TAZOCININ vakavat haittavaikutukset:

- turvotusta kasvoissa, huulissa, kielessä tai muualla kehossa
- hengenahdistus, hengityksen vinkuna ja hengitysvaikeudet
- paha ihottuma, kutina tai nokkosihottuma
- silmien tai ihon keltaisuus
- verisolujen vauriot (siihen liittyviä oireita: yllättävä hengenahdistus, punertava tai ruskehtava väri virtsassa, nenäverenvuoto ja mustelmien muodostuminen)

Jos huomaat joitakin näistä oireista, ilmoita niistä lääkärille välittömästi. Seuraavassa on lisätietoja näiden oireiden yleisyydestä.

Mahdolliset haittavaikutukset on lueteltu seuraavien esiintymistiheyksien mukaan:

- yleinen: esiintyy 1–10 käyttäjällä 100:sta
- melko harvinainen: esiintyy 1–10 käyttäjällä 1 000:sta
- harvinainen: esiintyy 1–10 käyttäjällä 10 000:sta
- hyvin harvinainen: esiintyy harvemmallakin kuin yhdellä käyttäjällä 10 000:sta

Yleisiä haittavaikutuksia:

- ripuli, oksentelu, pahoinvointi
- ihottumat

Melko harvinaisia haittavaikutuksia:

- sammas
- (poikkeava) veren valkosolujen määrän väheneminen (leukopenia, neutropenia) ja verihiutaleiden määrän väheneminen (trombosytopenia)
- allergiset reaktiot
- päänsärky, unettomuus
- matala verenpaine, laskimotulehdus (ilmenee tulehtuneen alueen arkuutena ja punoituksena)
- ikterus (ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus), suun limakalvojen tulehdus, ummetus, ruuansulatushäiriöt, vatsan toimintahäiriöt
- tiettyjen entsyymien määrän lisääntyminen veressä (kohonnut alaniini-aminotransferaasin pitoisuus, kohonnut aspartaatti-aminotransferaasin pitoisuus)
- kutina, nokkosihottuma
- lihasten aineenvaihduntatuotteen määrän lisääntyminen veressä (kohonnut veren kreatiniinipitoisuus)
- kuume, injektio-kohtien reaktiot
- sieni-infektio (Candida-superinfektio)

Harvinaisia haittavaikutuksia:

- (poikkeava) veren punasolujen määrän tai veren punaisen väriaineen / hemoglobiinin pitoisuuden väheneminen, punaisten verisolujen ennenaikaisesta hajoamisesta (degradaatiosta) johtuva (poikkeava) veren punasolujen määrän väheneminen (hemolyyttinen anemia), ihon punatäpläisyys (purppura), nenäverenvuoto (epistaksis) ja pitkittynyt verenvuoto, (poikkeava) tiettyntyyppisten veren valkosolujen määrän lisääntyminen (eosinofilia)
- vakavat allergiset reaktiot (anafylaktinen/anafylaktoidinen reaktio, myös sokki)
- ihon punoitus
- tietynlainen paksusuolitulehdus (pseudomembranoottinen koliitti), vatsakivut
- maksatulehdus (hepatiitti), veren väriaineiden aineenvaihduntatuotteen (bilirubiinin) lisääntyminen, tiettyjen entsyymien määrän lisääntyminen veressä (kohonnut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus, kohonnut gamma-glutamyyli-aminotransferaasin pitoisuus)
- ihoreaktiot, joihin liittyy punoitusta ja ihon rikkoutumista (eksanteema, erythema multiforme), rakkulaiset ihoreaktiot (rakkulaihottuma)

- nivel- ja lihaskipu
- heikentynyt munuaisten toiminta ja munuaisongelmat
- vilunväristykset, jäykkyys

Hyvin harvinaisia haittavaikutuksia:

- veren jyväisten valkosolujen voimakas väheneminen (agranulosytoosi), veren punasolujen, valkosolujen ja verihiutaleiden voimakas väheneminen (pansytopenia)
- veren hyytymisajan piteneminen (pidentynyt partiaalinen tromboplastiiniaika, pidentynyt protrombiiniaika), poikkeava laboratoriotulos (positiivinen suora Coombsin koe), verihiutaleiden lisääntyminen (trombosytomia)
- veren kaliumpitoisuuden aleneminen (hypokalemia), verensokerin (glukoosin) lasku, veren albumiiniproteiinipitoisuuden lasku, veren kokonaisproteiinipitoisuuden lasku
- ihon uloimman kerroksen (orvaskeden) irtoaminen kauttaaltaan kehosta (toksinen epidermaalinen nekrolyysi), vakavat koko kehon allergiset reaktiot, jotka ilmenevät ihon ja limakalvojen ihottumina ja erilaisten iho-oireiden puhkeamisena (Stevens-Johnsonin oireyhtymä)
- veren ureapitoisuuden nousu

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

5. TAZOCININ SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä TAZOCINIA pakkauksessa ja pullossa ”EXP”:n jälkeen mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Avaamattomat injektiopullot: Säilytä alle 25 °C:ssa.

Vain kerta-käyttöön. Käyttämätön liuos on hävitettävä.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä TAZOCIN sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat piperasilliini ja tatsobaktaami.
Yksi injektiopullo sisältää: 2 g piperasilliinin natriumsuolaa ja 0,25 g tatsobaktaamin natriumsuolaa.
Yksi injektiopullo sisältää: 4 g piperasilliinin natriumsuolaa ja 0,5 g tatsobaktaamin natriumsuolaa.
- Muut aineet ovat sitruunahappomonohydraatti ja dinatriumedetaatti (EDTA).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

TAZOCIN 2 g / 0,25 g on valkoista tai luonnonvalkoista kuiva-ainetta injektiopullossa. Se toimitetaan 1, 5, 10, 12 tai 25 injektiopullon pakkauksissa.

TAZOCIN 4 g / 0,5 g on valkoista tai luonnonvalkoista kuiva-ainetta injektiopullossa. Se toimitetaan 1, 5, 10, 12 tai 25 injektiopullon pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

[ks. Liite I - Täytetään kansallisesti]

Valmistaja:

[ks. Liite I - Täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:

[ks. Liite I - Täytetään kansallisesti]

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi {pvm}

[Täytetään kansallisesti]

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla sivustossa

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Käyttöohjeet

TAZOCIN annetaan infuusiona (30 minuuttia kestäväenä tiputuksena) laskimoon.

Laskimonsisäinen käyttö

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

Injektiopullon sisältö	Pulloon lisättävän liuottimen* määrä
2 g / 0,25 g (2 g piperasilliinia ja 0,25 g tatsobaktaamia)	10 ml
4 g / 0,50 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⁾
- Glukoosi 5 %

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

Käyttövalmiiksi sekoitetut liuokset vedetään ruiskulla injektiopullosta. 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
- Glukoosi 5 %
- 6 % dekstraani / 0,9 % natriumkloridi

- Ringer-laktaattiliuos
- Hartmannin liuos
- Ringerin asetaatti
- Ringerin asetaatti / malaatti

Yhteensopimattomuudet

Kun TAZOCINIA käytetään yhdessä toisen antibiootin (esim. aminoglykosidien) kanssa, lääkeaineet on annettava erikseen. Beetalaktaamiantibioottien sekoittaminen aminoglykosidien kanssa *in vitro* voi johtaa aminoglykosidin huomattavaan inaktivoitumiseen. Amikasiinin ja gentamysiinin on kuitenkin päätelty olevan yhteensopivia TAZOCININ kanssa *in vitro* joissakin laimentimissa ja tietyillä pitoisuuksilla (ks. **TAZOCININ ja aminoglykosidien yhteiskäyttö** alla).

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.

TAZOCIN on yhteensopiva Ringer-laktaattiliuoksen kanssa ja ne voidaan infusoida samanaikaisesti Y-liittimen kautta.

TAZOCINIA ei saa lisätä verivalmisteisiin eikä albumiinihydrolysaatteihin.

TAZOCININ ja aminoglykosidien yhteiskäyttö

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.