

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre 2 g/0,25 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten  
Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre 4 g/0,5 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre 2 g/0,25 g injektiopullo sisältää 2 g piperasilliinia (natriumsuolana) ja 0,25 g tatsobaktaamia (natriumsuolana).  
Yksi injektiopullo sisältää 108 mg natriumia.

Yksi Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre 4 g/0,5 g injektiopullo sisältää 4 g piperasilliinia (natriumsuolana) ja 0,5 g tatsobaktaamia (natriumsuolana).  
Yksi injektiopullo sisältää 217 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen jauhe.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Piperasilliini/tatsobaktaamia 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 infektioista.

Piperasilliini/tatsobaktaamia voidaan käyttää sellaisten neutropeenisten potilaiden hoitoon, joiden kuumeen epäillään johtuvan bakteeri-infektioista.

#### Lapset (2–12-vuotiaat)

- Komplisoituneet vatsan alueen infektiot.

Piperasilliini/tatsobaktaamia voidaan käyttää kuumeisilla neutropeenisillä lapsilla, kun kuumeen epäillään johtuvan bakteeri-infektioista.

Bakteerilääkkeiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet tulee ottaa huomioon.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

Piperasilliinin/tatsobaktaamin annos ja antoväli 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.

Sairaalasentyisen 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 antoväleistä ja suositelluista annoksista aikuisille ja nuorille indikaation ja/tai hoidettavan sairauden mukaan:

<b>Annostiheys</b>	<b>Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre</b>
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):

<b>Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)</b>	<b>Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre (suositeltu annos)</b>
> 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 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 pediatrisille potilaille (2–12-vuotiaille) käyttöaiheen ja/tai hoidettavan sairauden mukaan:

<b>Annos painokiloa kohti sekä annostiheys</b>	<b>Käyttöaihe / hoidettava sairaus</b>
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):

<b>Kreatiinipuhdistuma (ml/min)</b>	<b>Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre (suositeltu annos)</b>
> 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*

Piperasilliini/tatsobaktaamin 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 klinisen ja bakteriologisen tilanteen kehityksen mukaan.

#### Antotapa

Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre 2 g/0,25 g annetaan suonensisäisenä infuusiona (30 minuutin ajan).

Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre 4 g/0,5 g annetaan suonensisäisenä infuusiona (30 minuutin ajan).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteiden saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

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

Yliherkkyys vaikuttaville aineille, muille penisilliineille/bakteerilääkkeille tai kohdassa 6.1 mainituille 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 Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre -hoidon aloittamista on selvitettävä tarkoin, onko potilaalla ollut aiemmin penisilliinien, muiden beetalaktaamien (esim. kefalosporiini, monobaktaami tai karbapeneemi) tai muiden allergeenien aiheuttamia yliherkkyysreaktioita. Vakavia ja joitakin hengenvaarallisia yliherkkyysreaktioita (anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot, mukaan lukien sokki)

on ilmoitettu esiintyneen penisilliinihoitoa (mukaan lukien piperasilliini/tatsobaktaami) saaneilla potilailla. Näitä reaktioita ilmenee todennäköisemmin henkilöillä, joilla on aikaisemmin esiintynyt herkkyyttä monille allergeeneille. Vakavissa yliherkkyysreaktioissa antibioottihoito on lopetettava. Tilanne saattaa myös vaatia 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 Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre -valmisteen käyttö on lopetettava.

Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre -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 protrombiinijassa. Verenvuotojen todennäköisyys on suurempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Jos verenvuotoja ilmenee, on antibiootin käyttö lopetettava ja asianmukainen hoito aloitettava.

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

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

Yksi 2 g:n / 0,25 g:n injektio-pullo Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre -valmistetta sisältää 4,72 mmol (108 mg) natriumia ja yksi 4 g:n / 0,5 g:n injektio-pullo Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre -valmistetta sisältää 9,44 mmol (217 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. Elektrolyyttipitoisuuksien ajoittaiset määritykset saattavat olla aiheellisia näillä potilailla.

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

##### **Ei-depolarisoivat lihasrelaksantit**

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

##### **Oraaliset antikoagulantit**

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

##### **Metotreksaatti**

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

## **Probenesidi**

Kuten muidenkin penisilliinien kohdalla, probenesidin ja piperasilliinin/tatsobaktaamin samanaikainen anto aiheuttaa sekä piperasilliinin että tatsobaktaamin puoliintumisaajan pitenemiseen ja munuaispuhdistuman vähenemiseen. Tämä ei kuitenkaan vaikuta kummankaan lääkeaineen huippupitoisuuteen plasmassa.

## **Aminoglykosidit**

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

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

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

## **Vankomysiini**

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

## **Vaikutukset laboratorionkokeisiin**

Virtsan glukoosimääritykseen käytettävät ei-entsyymaattiset menetelmät saattavat antaa harhaanjohtavan positiivisen tuloksen, kuten muidenkin penisilliinien kohdalla. Siksi virtsan glukoosimääritykseen on käytettävä entsyymaattista menetelmää Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre-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 Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre -hoitoa saavilla potilailla. Non-Aspergillus polysakkaridien ja polyfuranosien ristireaktioita on raportoitu Platelia Aspergillus EIA testissä (Bio-Rad Laboratories).

Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre -hoitoa saavien potilaiden edellä mainituissa testeissä saamat positiiviset tulokset on varmistettava muilla diagnostisilla menetelmillä.

## **4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja piperasilliinin/tatsobaktaamin 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 rintamaidosta ei ole tutkittu. Hoitoa tulisi käyttää imettävillä äideillä vain, jos siitä saatava mahdollinen hyöty on suurempi kuin äidille ja lapselle mahdollisesti aiheutuvat riskit.

### Fertiliteetti

Rotilla tehdyssä fertiliteettitutkimuksessa 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 potilaasta) ovat ripuli, oksentelu, pahoinvointi ja ihottuma.

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

<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, hemolyyttinen anemia, purppura, nenäverenvuoto, pitkittynyt verenvuoto, eosinofilia	agranulosytoosi, pansytopenia, pidentynyt aktivoitu partiaalinen tromboplastiini-aika, pidentynyt protrombiiniaika, positiivinen suora Coombsin koe, trombosytomia
<b>Immuunijärjestelmä</b>		yliherkkyys	anafylaktinen/anafylaktoidinen reaktio (mukaan lukien sokki)	
<b>Aineenvaihdunta ja ravitus</b>				hypokalemia, verensokerin lasku, veren albumiini-pitoisuuden lasku, veren kokonaisproteiini-pitoisuuden lasku
<b>Hermosto</b>		päänsärky, unettomuus		
<b>Verisuonisto</b>		hypotensio, tromboflebiitti, flebiitti	punoitus ja kuumotus	

<b>Ruoansulatuselimistö</b>	ripuli, oksentelu, pahoinvointi	ikterus, stomatiitti, ummetus, dyspepsia	pseudomembraanoittinen koliitti, vatsakipu	
<b>Maksa ja sappi</b>		kohonnut veren alaniini-aminotransferaasin pitoisuus, kohonnut veren aspartaatti-aminotransferaasin pitoisuus	hepatiitti, kohonnut veren bilirubiinipitoisuus, kohonnut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus, kohonnut veren gammaglutamyltransferaasin pitoisuus	
<b>Iho ja ihonalainen kudus</b>	ihottuma, myös makulopapulaarinen ihottuma	urtikaria, kutina	erythema multiforme, rakkulaihottuma, eksanteema	toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>			nivel- ja lihaskipu	
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>		kohonnut veren kreatiniinipitoisuus	munuaisten vajaatoiminta, tubulointerstitiaalinen nefriitti	kohonnut veren ureapitoisuus
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		kuume, injektiokohdan reaktio	vilunväristykset	

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

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

### Myrkytyksen hoito

Yliannostustapauksessa piperasilliini/tatsobaktaamihoito on lopetettava. Spesifistä antidootia 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: Systemisesti vaikuttavat infektiolääkkeet, Penisilliinien yhdistelmävalmisteet, mukaan lukien beetalaktamaasin estäjät  
ATC-koodi: J01CR05

#### Vaikutustapa

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

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

#### Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde

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

#### Resistenssimekanismi

Kaksi tärkeintä piperasilliiniin/tatsobaktaamiin kohdistuvaa resistenssimekanismia ovat:

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

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

### Raja-arvot

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

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

Streptococcus-bakteerien herkkyys on päätelty penisilliiniherkkyydestä.

Staphylococcus-bakteerien herkkyys on päätelty oksasilliiniherkkyydestä.



## Herkkyyys

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

<b>Oleannaisten lajien ryhmitteilyt pipe ras illiini/tats obaktaami-herkkyyden mukaan</b>
<b><u>YLEISESTI HERKÄT LAJIT</u></b>
<u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , metisilliiniherkkä <sup>f</sup> <i>Streptococcus</i> -lajit, koagulaasinegatiiviset, metisilliiniherkät <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>B</i> -ryhmät streptokokit
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</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
<b><u>LAJIT, JOIDEN KOHDALLA HANKITTU RESISTENSSI SAATTAO OLLA ONGELMA</u></b>
<u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u> <i>Enterococcus faecium</i> <sup>s,+</sup> <i>Streptococcus pneumonia</i> <i>Streptococcus viridans</i> -ryhmä
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u> <i>Actinobacter baumannii</i> <sup>s</sup> <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> -lajit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> -lajit

<b>LUONTAISESTI RESISTENTIT ORGANISMIT</b>
<u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u> <i>Legionella-lajit</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <sup>+,§</sup>
<u>Muut mikro-organismit</u> <i>Chlamydophila pneumonia</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i>
<sup>§</sup> Lajit, jotka ovat luontaisesti kohtalaisen herkkiä. <sup>+</sup> Lajit, joilla yli 50 %:lle on havaittu huomattavaa resistenssiä yhdessä tai useammassa maassa EU:n alueella/vyöhykkeellä. <sup>‡</sup> Kaikki metisilliinille resistentit stafylokokit ovat resistenttejä piperasilliinille/tatsobaktaamille.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

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

### Jakautuminen

Sekä piperasilliini että tatsobaktaami ovat noin 30 %:sesti sitoutuneita plasman proteiineihin. Kummankaan proteiineihin sitoutuminen ei muutu toisen vaikutuksesta. Tatsobaktaamin metaboliitin sitoutuminen proteiineihin on vähäistä.

Piperasilliini/tatsobaktaami jakautuu hyvin kudoksiin ja nesteisiin mukaan lukien suolen limakalvot, sappirakko, keuhkot, sappi ja luukudos. 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 tubulussekreetin avulla.

Annosteltu piperasilliini erittyy nopeasti ja muuttumattomana ja 68 % siitä erittyy virtsaan. Tatsobaktaami ja sen metaboliitti poistuvat elimistöstä pääasiassa munuais erityksen kautta. Annoksesta 80 % erittyy virtsaan muuttumattomana tatsobaktaamina ja loput sen ainoana 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 eikä infuusion kesto. Kun puhdistuma munuaisten kautta vähenee, sekä piperasilliinin että tatsobaktaamin eliminaation puoliintumisajat pitenevät.

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

## **Erityisryhmät**

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

Piperasilliinin ja tatsobaktaamin puoliintumisaikat pitenevät kun kreatiniinipuhdistuma pienenee. Piperasilliinin osalta puoliintumisaajan 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. Peritoneaaldialyysi poistaa noin 6 % piperasilliiniannoksesta ja 21 % tatsobaktaamiannoksesta. 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 pediatrisilla 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 farmakokinetikassa 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 aiheuttamaa toksisuutta ja geenitoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten 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 alkioiden kehitys eivät heikentyneet.

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

Peri-/postnataalin kehitys heikentyi (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

Ei ole.

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

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

Jos piperasilliinia/tatsobaktaamia annetaan samanaikaisesti toisen antibiootin (esim. aminoglykosidien) kanssa, valmisteet on annettava erikseen. Beetalaktaamiantibioottien sekoittaminen aminoglykosidin kanssa in vitro voi johtaa aminoglykosidin huomattavaan inaktivoitumiseen.

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

Piperacillin/Tazobactam Reig Jofre -valmistetta ja muita lääkeaineita ei saa antaa saman infuusioleikkuston kautta, ellei yhteensopivuutta ole osoitettu.

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

Ringerin laktaattiliuos (Hartmannin liuos) ei ole yhteensopiva piperasilliinin/tatsobaktaamin kanssa. Piperasilliinia/tatsobaktaamia ei saa lisätä verivalmisteisiin eikä albumiinihydrolysaatteihin.

### 6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo: 3 vuotta

#### **Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos injektio pullossa**

Käyttövalmiiksi sekoitetun liuoksen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina enintään 24 tunnin ajan kun sitä säilytetään jääkaapissa (2–8 °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 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 luokset 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 2–8 °C:ssa, ellei käyttövalmiiksi sekoittaminen ja laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

### 6.4 Säilytys

Avaamattomat injektio pullot: Säilytä alle 25 °C.

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

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kotelossa on yksi lasinen (tyyppi II) läpinäkyvä 20 ml:n injektiopullo, jossa on bromobutyylikumitulppa ja alumiininen repäisykorkki, sekä etiketitarra ja pakkausseoste. Valmistetta on saatavana myös sairaalakäyttöön tarkoitetuissa 50 ja 100 injektiopullon pakkauksissa.

Pakkauskoot: 1 injektiopullo; 50 injektiopulloa (sairaalapakkaus); 100 injektiopulloa (sairaalapakkaus).

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.

Jotta sekoittuminen tapahtuu tehokkaasti, käännä pullo ylösalaisin ja ravista sitä voimakkaasti pullon seinämiin tai korkkiin kiinnittyneen jauheen irrottamiseksi ennen liuotteen lisäämistä. Lisää liuos ja ravista voimakkaasti, kunnes jauhe on täysin liennut.

### Laskimonsisäinen käyttö

Sekoita käyttövalmiiksi lisäämällä kuhunkin injektiopulloon alla olevassa taulukossa esitetty määrä yhteensopivaa liuotinta. Pyörittele pulloa, kunnes kuiva-aine on liennut.

Injektiopullon sisältö	Injektiopulloon lisättävän liuotimen* 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<sup>(1)</sup>
- Glukoosi 5 %

<sup>(1)</sup> 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) natriumkloridiliuos
- 5 % glukoosi
- Steriili injektioneisteisiin käytettävä vesi
- 6 % dekstraani / 0,9 % natriumkloridi.

### **Syrjäytystilavuus**

Yhden kylmäkuivatun piperasilliini/tatsobaktaamijauhegramman syrjäytystilavuus on 0,7 ml.

2,25 g piperasilliinia/tatsobaktaamia (piperasilliini 2000 mg / tatsobaktaami 250 mg) syrjäyttää 1,58 ml.

4,5 g piperasilliinia/tatsobaktaamia (piperasilliini 4000 mg / tatsobaktaami 500 mg) syrjäyttää 3,15 ml.  
Yhteensopimattomuudet, ks. kohta 6.2.

Käyttämätön valmiste ja jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Vain kertakäyttöön. Käyttämätön liuos on hävitettävä.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Laboratorio Reig Jofre S.A.  
Gran Capitán, 10  
08970 Sant Joan Despi - Barcelona  
Espanja

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

2 g/0,25 g : 22929

4 g/0,5 g : 22930

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.12.2010

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.3.2015

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

26.02.2019