

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Piperacillin/Tazobactam Stragen 2 g/0,25 g Infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Piperacillin/Tazobactam Stragen 4 g/0,5 g Infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioampulli sisältää 2 g piperasilliinia (natriumsuolana) ja 0,25 g tatsobaktaamia (natriumsuolana).

Yksi injektioampulli infuusiokuiva-ainetta liuosta varten sisältää 4,7 mmol (108 mg) natriumia.

Yksi injektioampulli sisältää 4 g piperasilliinia (natriumsuolana) ja 0,5 g tatsobaktaamia (natriumsuolana).

Yksi injektioampulli tai infuusiokuiva-ainetta liuosta varten sisältää 9,4 mmol (216 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen kuiva-aine.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Piperasilliinia/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 infektiosta.

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

Lapset (2–12-vuotiaat)

- Komplisoituneet vatsan alueen infektiot

Piperasilliinia/tatsobaktaamia 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

Piperasilliinin/tatsobaktaamin 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.

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

Annostiheys	Piperasilliini/tatsobaktaami 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)	Piperasilliini/tatsobaktaami (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 pediatrisille 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)	Piperasilliini/tatsobaktaami (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

Piperasilliinin/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 kliinisen ja bakteriologisen tilanteen kehityksen mukaan.

Antoreitit

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

Piperacillin/Tazobactam Stragen 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. kefalosporiini, 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 piperasilliini/tatsobaktaami-hoidon aloittamista on selvitettävä tarkoin, onko potilaalla ollut aiemmin penisilliinien, muiden beetalaktaamien (esim. kefalosporiini, monobaktaami tai

karbapeneemi) tai muiden allergeenien aiheuttamia yliherkkyysoireita. Vakavia ja joitakin hengenvaarallisia yliherkkyysoireita (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 yliherkkyysoireissa antibioottihoito on lopetettava. Tilanne saattaa myös vaatia epinefriinin (adrenaliinin) antoa ja muita hätätoimenpiteitä. Piperacillin/Tazobactam voi aiheuttaa vakavia ihoon liittyviä haittavaikutuksia. Näitä ovat mm. Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio ja akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (katso kohta 4.8). Jos potilas saa ihottumaa, häntä tulee seurata huolellisesti ja Piperacillin/Tazobactam-valmisteen käyttö on lopetettava, jos oireet pahenevat.

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

Piperasilliini/tatsobaktaami-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.

Tämä lääkevalmiste sisältää 2,4 mmol (54 mg) natriumia yhtä piperasilliinigrammaa kohti. 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.

Munuaisten vajaatoiminta

Mahdollisen munuaistoksisuutensa takia (ks. kohta 4.8) piperasilliinin/tatsobaktaamin antamisessa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ja hemodialyysipotilaille on noudatettava varovaisuutta. Laskimonsisäiset annokset ja antovälit on säädettävä munuaisten vajaatoiminnan asteen mukaan (katso kohta 4.2).

Sekundaarisessa analyysissä, jossa hyödynnettiin suuren satunnaistetun kontrolloidun monikeskustutkimuksen tuloksia, tutkittiin kriittisesti sairaiden potilaiden glomerulusten suodatusnopeutta (GFR) yleisesti käytettävien antibioottien antamisen jälkeen, ja tällöin piperasilliinin/tatsobaktaamin antamiseen liittyi korjautuvan GFR:n paranemisen hidastuminen muihin antibiootteihin verrattuna. Sekundaarisen analyysin mukaan piperasilliini/tatsobaktaami viivästytti näiden potilaiden munuaisten toiminnan paranemista.

Piperasilliinin/tatsobaktaamin ja vankomysiinin samanaikaiseen käyttöön voi liittyä akuutin munuaisvaurion ilmaantuvuuden kasvu (ks. kohta 4.5).

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 lääketaimoksisuuden välttämiseksi.

Probenesidi

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

Aminoglykosidit

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

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

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

Vankomysiini

Tutkimuksissa on havaittu akuuttien munuaisvaurioiden ilmaantuvuuden lisääntymistä piperasilliinia/tatsobaktaamia ja vankomysiiniä samanaikaisesti saaneilla potilailla verrattuna pelkkää vankomysiiniä saaneisiin potilaisiin (ks. kohta 4.4). Joissakin näistä tutkimuksista on raportoitu yhteisvaikutuksen riippuvan vankomysiinin annostuksesta.

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

Vaikutukset laboratoriotutkimuksiin

Virtsan glukoosimääritykseen käytettävät ei-entsymaattiset menetelmät saattavat antaa harhaanjohtavan positiivisen tuloksen, kuten muidenkin penisilliinien kohdalla. Siksi virtsan glukoosimääritykseen on käytettävä entsymaattisia menetelmiä piperasilliini/tatsobaktaamihoidon 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 piperasilliini/tatsobaktaamihoitoa saavilla potilailla. Non-*Aspergillus*-polysakkaridien ja polyfuranosien ristireaktioita on raportoitu *Platelia Aspergillus* EIA -testissä (Bio-Rad Laboratories).

Piperasilliini/tatsobaktaamihoitoa saavien potilaiden edellä mainituissa testeissä saamat positiiviset tulokset on varmistettava muilla diagnostisilla menetelmillä.

4.6 Fertilitteetti, 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 rintamaidossa ei ole tutkittu. Hoitoa tulisi käyttää imettävillä äideillä vain, jos siitä saatava mahdollinen hyöty on suurempi kuin äidille ja lapselle mahdollisesti aiheutuvat riskit.

Fertilitteetti

Rotilla tehdyssä fertilitteetitutkimuksessa ei havaittu mitään vaikutuksia fertilitteetissä 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 raportoitu haittavaikutus on ripuli (esiintyy 1 potilaalla 10:stä).

Vakavimmista haittavaikutuksista pseudomembranoottista koliittia ja toksista epidermaalista nekrolyysiä esiintyy 1–10 potilaalla 10 000:sta. Pansytopenian, anafylaktisen sokin ja Stevens-Johnsonin oireyhtymän esiintymistiheyttä ei voida arvioida saatavilla olevien tietojen perusteella.

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

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100 < 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000 < 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\,000 < 1/1\,000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
------------------------	---	---	---	---	---

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100–< 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000–< 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000–< 1/1 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot		hiivasieni-infektio*		pseudomembranoottinen koliitti	
Veri ja imukudos		trombosytopenia, anemia*	leukopenia	agranulosytoosi	pansytopenia*, neutropenia, hemolyyttinen anemia*, trombosytoosi*, eosinofilia*
Immuunijärjestelmä					anafylaktoidinen sokki*, anafylaktinen sokki*, anafylaktoidinen reaktio*, anafylaktinen reaktio*, yliherkkyys*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			hypokalemia,		
Psyykkiset häiriöt		unettomuus			
Hermosto		päänsärky			
Verisuonisto			hypotensio, tromboflebiitti, flebiitti, punoitus ja kuumotus		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				nenäverenvuoto	eosinofiilinen keuhkokuume
Ruoansulatuselimistö	ripuli	vatsakipu, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, dyspepsia		suutulehdus	
Maksa ja sappi					hepatiitti*, ikterus
Iho ja ihonalainen kudos		ihottuma, kutina	erythema multiforme*, urtikaria, makulopapulaarinen ihottuma*	toksinen epidermaalinen nekrolyysi*	Stevens-Johnsonin oireyhtymä*, kesivä ihottuma, lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS)*, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)*, rakkulaihottuma, purppura
Luusto, lihakset ja sidekudos			nivel- ja lihaskipu		
Munuaiset ja virtsatiet					munuaisten vajaatoiminta, tubulointerstiaalinen

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$ – $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$ – $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$ – $< 1/1\ 000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
					nefriitti*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		kuume, injektiokohdan reaktio	vilunväristykset		
Tutkimukset		kohonnut veren alaniiniaminotransferaasin pitoisuus, kohonnut veren aspartaattiaminotransferaasin pitoisuus, veren kokonaisproteiinipitoisuuden lasku, veren albumiinipitoisuuden lasku, suora Coombs positiivinen, kohonnut veren kreatiinipitoisuus, kohonnut veren alkalisen fosfaatin pitoisuus, kohonnut veren ureapitoisuus, pidentynyt aktivoitu osittainen tromboplastiiniaika	verensokerin lasku, kohonnut veren bilirubiinipitoisuus, pidentynyt protrombiiniaika		pidentynyt verenvuotoaika, kohonnut veren gammaglutamyyli-transferaasin pitoisuus

*Haittavaikutus todettu myyntiluvan myöntämisen jälkeen

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle: www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

4.9 Yliannostus

Oireet

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

Hoito

Yliannostustapauksessa piperasilliini-/tatsobaktaamihoito on lopetettava. Spesifistä 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

Vaikutusmekanismi

Piperasilliini on puolisynteettinen laajakirjainen penisilliini, jonka bakterisidinen vaikutus perustuu bakteerisolujen väliseinien (eng. septum) ja soluseinämän synteessin estoon. Tatsobaktaami, joka on rakenteellisesti sukua penisillineille, estää monia beetalaktamaaseja, jotka yleensä aiheuttavat resistenssiä penisillineille ja kefalosporiineille mutta se ei estä AmpC-entsyymejä tai metallobeetalaktamaaseja. Tatsobaktaami laajentaa piperasilliinin antibioottista kirjoa, jolloin lääke vaikuttaa myös moniin beetalaktamaasia tuottaviin bakteereihin, jotka ovat resistenttejä vain piperasilliinille.

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde

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

Resistenssimekanismi

Kaksi tärkeintä piperasilliiniin/tatsobaktaamiin kohdistuvaa resistenssimekanismia ovat:

- piperasilliinikomponentin inaktivoituminen sellaisten beetalaktamaasien toimesta, joita tatsobaktaami ei estä: molekyyliin B, C ja D kuuluvat beetalaktamaasit. Tatsobaktaami ei myöskään tarjoa suojaa molekyyliin A ja D entsyymiryhmiin kuuluvia laajakirjoisia beetalaktamaaseja (ESBL) vastaan.

- penisilliiniä sitovien proteiinien (PBP) muutokset, joiden vaikutuksesta piperasilliinin affiniteetti bakteerien kohdemolekyylejä kohtaan heikkenee.

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

Raja-arvot

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

Taudinaiheuttaja	Lajikohtaiset raja-arvot (S≤/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.

Olennaisten lajien ryhmittelyt piperasilliini-/tatsobaktaami-herkkyyden mukaan
YLEISESTI HERKÄT LAJIT
<u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , metisilliiniherkkä [†] <i>Staphylococcus</i> -lajit, koagulaasinegatiiviset, metisilliiniherkät <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>B-ryhmän streptokokit</i>
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenza</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Anaerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u> <i>Clostridium</i> -lajit <i>Eubacterium</i> -lajit <i>Peptostreptococcus</i> -lajit
<u>Anaerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u> <i>Bacteroides fragilis</i> -ryhmä <i>Fusobacterium</i> -lajit <i>Porphyromonas</i> -lajit <i>Prevotella</i> -lajit
LAJIT, JOIDEN KOHDALLA HANKITTU RESISTENSSI SAATTAO OLLA ONGELMA

<u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u> <i>Enterococcus faecium</i> ^{s,+} <i>Streptococcus pneumonia</i> <i>Streptococcus viridans -ryhmä</i>
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u> ^s <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter-lajit</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumonia</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia ssp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia-lajit</i>
LUONTAISESTI RESISTENTIT ORGANISMIT
<u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u> <i>Legionella-lajit</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^{+,s}
<u>Muut mikro-organismit</u> <i>Chlamydia pneumonia</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i>

^s lajit, jotka ovat luontaisesti kohtalaisen herkkiä.

⁺ lajit, joista yli 50 %:lle on havaittu huomattavaa resistenssiä yhdessä tai useammassa maassa EU:n alueella/vyöhykkeellä.

^ε Kaikki metisilliinille resistentit stafylokokit ovat resistenttejä piperasilliinille/tatsobaktaamille.

5.2 Farmakokineetiikka

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 pieniä. Piperasilliini/tatsobaktaami jakautuu laajalti kudoksiin ja kehon nesteisiin, ja myös suoliston limakalvolle, sappirakkoon, keuhkoihin, sappien 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 sekreetion avulla.

Annosteltu piperasilliinieritty nopeasti ja muuttumattomana ja 68 % siitä erittyy virtsaan. Tatsobaktaami ja sen metaboliitti poistuvat elimistöstä pääasiassa munuaiserityksen kautta. Annoksesta 80 % erittyy virtsaan muuttumattomana tatsobaktaamina ja loput sen ainoana metaboliittina. Piperasilliini, tatsobaktaami ja desetyylipiperasilliini erittyvät myös sappeen.

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

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

Erityisryhmät

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

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

Hemodialyysi poistaa 30–50 % piperasilliinista/tatsobaktaamista; tämän lisäksi 5 % tatsobaktaamiannoksesta poistuu tatsobaktaamin metaboliittina. Peritoneaaldialyysi 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 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 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 aiheuttamaa 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 alkioiden kehitys eivät heikentyneet.

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ei ole

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

Jos piperasilliinia/tatsobaktaamia annetaan samanaikaisesti toisen antibiootin (esim. aminoglykosidin) kanssa, on lääkkeet 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.

Piperasilliini/tatsobaktaami tulee antaa eri infuusiolaitteiston avulla kuin muut lääkkeet, ellei yhteensopivuutta ole osoitettu.

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

Ringerin laktaattiliuos ei ole yhteensopiva piperasilliinin/tatsobaktaamin kanssa.

Piperasilliinia/tatsobaktaamia ei saa lisätä verivalmisteisiin eikä albumiinihydrolysaattiin.

6.3 Kesto aika

Avaamattomana: 2 vuotta

Käyttöönvalmistuksen jälkeen:

Käyttöönvalmistuksen jälkeen valmiste on osoitettu pysyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan, kun sitä säilytetään jääkaapissa 2–8 °C lämpötilassa.

Käyttöönvalmistuksen ja laimennuksen jälkeen:

Käyttöönvalmistuksen ja laimennuksen jälkeen valmiste on osoitettu pysyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 48 tunnin ajan, kun sitä säilytetään jääkaapissa 2–8 °C lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi.

Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Valmistetta säilytetään normaalisti kuitenkin enintään 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei käyttöönvalmistus tapahdu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Käyttövalmiin/laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tyyppin I lasista valmistettu injektioipullo (20 ml), jossa bromobutyylimikmitulppa ja alumiinikorkki, jossa polypropeeninen repäisyosa.

Tyyppin II lasista valmistettu injektioipullo (50 ml), jossa bromobutyylimikmitulppa ja alumiinikorkki, jossa polypropeeninen repäisyosa.

Pakkauskoko: 1 x 1 injektioipullo, 5 x 1 injektioipullo, 10 x 1 injektioipullo, 12 x 1 injektioipullo

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 injektioipulloon alla olevassa taulukossa esitetty määrä yhteensopivaa liuotinta.

Naputa injektioipulloa kevyesti, niin että pohjaan ja seinämiin tarttunut kuiva-aine irtoaa. Kastele injektioipullon sisäpinta kauttaaltaan liuksella ravistelemalla injektioipulloa jatkuvasti. Ravistele, kunnes kuiva-aine on liuennut. Liuos saadaan yleensä käyttövalmiiksi 5–10 minuutissa (ks. yksityiskohtaisia käsittelyohjeita alla).

Injektioipullon sisältö	Injektioipulloon 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⁾

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

Käyttövalmiiksi sekoitetut liuokset vedetään ruiskulla injektioipullostani. Kun injektioipullon 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:

- Steriiliä vettä injektioita varten⁽¹⁾

- 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridi-injektioneste, liuos
- 5 % dekstroosi

Vain kertakäyttöön. Käyttämätön liuos on hävitettävä.
Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Stragen Nordic A/S
Helsingørsgade 8C
3400 Hillerød
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

2 g/0,25 g: 23089
4 g/0,5 g: 23090

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

03.11.2008 /19.09.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.10.2017