

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi 2 g/0,25 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi 4 g/0,5 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektio­pullo sisältää piperasilliinin natriumsuolaa, joka vastaa 2 g piperasilliinia ja tatsobaktaamin natriumsuolaa, joka vastaa 0,25 g tatsobaktaamia.

Yksi injektio­pullo sisältää piperasilliinin natriumsuolaa, joka vastaa 4 g piperasilliinia ja tatsobaktaamin natriumsuolaa, joka vastaa 0,5 g tatsobaktaamia.

Yksi injektio­pullo infuusiokuiva-ainetta sisältää 4,9 mmol (112 mg) natriumia.

Yksi injektio­pullo infuusiokuiva-ainetta sisältää 9,7 mmol (224 mg) natriumia.

Apuaineet:

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kylmäkuivattu kuiva-aine.

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

- Vaikea keuhkokuume mukaan lukien sairaalasyntyinen ja hengityslaittehoitoon liittyvä keuhkokuume
- Komplisoituneet virtsatieinfektiot (myös 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

Piperasilliini/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.

Sairaalasyntyisen 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	Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi 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 vajaatoimintapotilaat

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)	Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi (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 antaa yksi ylimääräinen 2 g /0,25 g:n annos piperasilliinia/tatsobaktaamia kunkin dialyysikerran jälkeen, sillä hemodialyysi poistaa 30 %–50 % piperasilliinista 4 tunnissa.

Maksan vajaatoimintapotilaat

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.

Pediatriiset potilaat (2-12-vuotiaat)

Infektiot

Seuraavassa taulukossa on yhteenveto annostiheydestä ja annoksista painokiloa kohti pediatriisille potilaille (2–12-vuotiaille) käyttöaiheen ja/tai hoidettavan sairauden mukaan:

Annos painokiloa kohti sekä annostiheys	Käyttöaihe/hoide ttava 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)	Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi (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

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 kliinisen ja bakteriologisen tilanteen kehityksen mukaan.

Antotapa

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

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

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon/laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille, muille penisilliineille/bakteerilääkkeille tai joillekin 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 Fresenius Kabi -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 Fresenius Kabi -valmistetta saavilla potilailla on havaittu vaikea-asteisia ihoreaktioita, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä, yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (ks. kohta 4.8). Jos potilaalle kehittyy ihottuma, häntä pitää tarkkailla huolellisesti. Piperacillin/Tazobactam Fresenius-Kabi -hoito on lopetettava, mikäli leesiot 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 Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi -valmisteen käyttö on lopetettava.

Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi -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 protrombiiniasjassa. 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 injektioampulli Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi -valmistetta sisältää 4,9 mmol (112 mg) natriumia ja yksi 4 g:n/0,5 g:n injektioampulli Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi -valmistetta sisältää 9,7 mmol (224 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.

Munuaisten vajaatoiminta

Koska piperasilliini/tatsobaktaami voi olla munuaistoksinen (ks. kohta 4.8), sitä on käytettävä varoen potilaille, joilla on munuaisten vajaatoimintaa tai jotka tarvitsevat hemodialyysia. Laskimoon annettavaa annosta ja annosväliä on muutettava munuaisten vajaatoiminnan asteen mukaan (ks. kohta 4.2).

Toissijaisessa analyysissä, jossa tutkittiin tehohoitoipotilaiden glomerulusten suodatusnopeutta (GFR) usein käytettyjen antibioottien annon jälkeen suuren satunnaistetun ja kontrolloidun monikeskustutkimuksen tietojen perusteella, GFR korjaantui vähemmän piperasilliinia/tatsobaktaamia saaneilla kuin muita antibiootteja saaneilla. Tämän toissijaisen analyysin johtopäätös oli, että näissä potilaissa munuaistoiminnan elpymisen pitkittyminen johtui piperasilliinista/tatsobaktaamista.

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 lääkeainetoksisuuden välttämiseksi.

Probenesidi

Kuten muidenkin penisilliinien kohdalla, probenesidin ja piperasilliinin/tatsobaktaamin samanaikainen anto aiheuttaa sekä piperasilliinin että tatsobaktaamin puoliintumisajan 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. kohdasta 6.2 lisätietoja piperasilliinin/tatsobaktaamin annostelusta aminoglykosidien kanssa.

Vankomysiini

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

Pienessä määrässä retrospektiivisiä tutkimuksia on kuitenkin havaittu akuuttien munuaisen vajaatoimintatapauksen ilmaantuvuuden olevan suurempi sellaisilla potilailla, joille annetaan samanaikaisesti piperasilliini/tatsobaktaamia ja vankomysiiniä, kuin potilailla, jotka saavat pelkkää vankomysiiniä.

Vaikutukset laboratorionkokeisiin

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

Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi -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 piperasilliini/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.

Fertilitetti

Rotilla tehdyssä fertilitettitutkimuksessa ei havaittu mitään vaikutuksia fertilitetissä tai paritumisessa, 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

Yleisimmän raportoitu haittavaikutus on ripuli (jota esiintyy 1–10 potilaalla 10:sta).

Kaikkein vakavimmista haittavaikutuksista pseudomembranoottista koliittia ja toksista epidermaalista nekrolyysiä esiintyy 1–10 potilaalla 10 000:sta. Pansytopenian, anafylaktisen shokin ja Stevens-Johnsonin oireyhtymän esiintymistiheyksiä ei voida arvioida saatavilla olevan tiedon perusteella.

Haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa taulukossa elinjärjestelmittäin ja MedDRAn suositteleman termistön 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 ($\geq 1/10\ 000$ – $< 1/1\ 000$)	Esiintymistiheys ei tiedossa (ei voida arvioida saatavilla olevan)
------------------------	---	---	---	---	---

					tiedon perusteella)
Infektiot		<i>Candida</i> -infektio		pseudo-membranoottinen koliitti	
Veri ja imukudos		trombosytopenia, anemia*	leukopenia	agranulosytoosi	pansytopenia*, neutropenia, hemolyyttinen anemia*, eosinofilia*, trombosytoosi*
Immuunijärjestelmä					anafylaktoidinen reaktio*, anafylaktinen reaktio*, anafylaktoidinen sokki*, anafylaktinen sokki*, yliherkkyys*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			hypokalemia		
Psyykkiset häiriöt		unettomuus			
Hermosto		päänsärky			
Verisuonisto			hypotensio, tromboflebiitti, flebiitti, punastuminen		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				nenäverenvuoto	eosinofiilinen keuhkokuume
Ruoansulatuselimistö	ripuli	vatsakipu, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, dyspepsia		stomatiitti	
Maksa ja sappi					hepatiitti*, ikterus
Iho ja ihonalainen kudos		ihottuma, kutina	erythema multiforme*, urtikaria, makulopapulaarinen ihottuma*	toksinen epidermaalinen nekrolyysi*	Stevens–Johnsonin oireyhtymä*, kesivä ihottuma, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)*, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi, rakkulaihottuma,

					purppura
Luusto, lihakset ja sidekudos			nivelkipu, lihaskipu		
Munuaiset ja virtsatiet					munuaisten vajaatoiminta, tubulo-interstitiaalinen nefriitti*
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat		kuume, injektiokohdan reaktio	vilunväristykset		
Tutkimukset		kohonnut veren alaniiniaminotransferaasin pitoisuus, kohonnut veren aspartaattiaminotransferaasin pitoisuus, pienentynyt veren kokonaisproteiinipitoisuus, pienentynyt veren albumiinipitoisuus, positiivinen suora Coombsin koe, kohonnut veren kreatiniinipitoisuus, kohonnut veren alkalisen fosfaatin pitoisuus, kohonnut veren ureapitoisuus, pidentynyt veren aktivoitu partiaalinen tromboplastiinaika	pienentynyt veren glukoosipitoisuus, kohonnut veren bilirubiinipitoisuus, pidentynyt protrombiiniaika		pidetty vuotoaika, kohonnut gamma-glutamyyli-transferaasipitoisuus

*haittavaikutus todettu valmisteen markkinoille tulon jälkeen

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

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 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. lisätietoja kohdasta 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 (engl. septum) ja soluseinämän synteessin 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: molekyyli luokkiin B, C ja D kuuluvat beetalaktamaasit. Tatsobaktaami ei myöskään tarjoa suojaa molekyyli luokkien 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≤/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.

Oleannaisten 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 ^f <i>Streptococcus</i> -lajit, koagulaasinegatiiviset, metisilliiniherkät <i>Streptococcus pyogenes</i> B-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
LAJIT, JOIDEN KOHDALLA HANKITTU RESISTENSSI SAATTAO OLLA ONGELMA
<u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u> <i>Enterococcus faecium</i> ^{s,+} <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus viridans</i> -ryhmä

<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u> <i>Actinobacter baumannii</i> ^s <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
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> ^{+,s}
Muut mikro-organismit <i>Chlamydophilia pneumonia</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i>
^s Lajit, jotka ovat luontaisesti kohtalaisen herkkiä. ⁺ Lajit, joilla 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 Farmakokineetiikka

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 erityyksen 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 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. Jopa 18 % tatsobaktaamiannoksesta poistuu tatsobaktaamin metaboliittina.

Pediatriiset potilaat

Farmakokineettisessä populaatioanalyysissä arvioitu piperasilliinin puhdistuma 9 kuukauden – 12 vuoden ikäisillä potilailla oli verrattavissa aikuisilla, keskimääräisen puhdistuman (SE) ollessa 5,64 (0,34) ml/min/kg. Piperasilliinin puhdistuman 2–9 kuukauden ikäisillä pediatriisilla 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

Non-kliininen data ei anna viitteitä siitä, että toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja geenitoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset viittaisivat 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-/postnataalinen 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 piperasilliini/tatsobaktaamia annetaan samanaikaisesti toisen antibiootin kanssa (esim. aminoglykosidit), on lääkkeet on annettava erikseen. Beetalaktaamiantibioottien sekoittaminen aminoglykosidin kanssa *in vitro* voi johtaa aminoglykosidin huomattavaan inaktivoitumiseen.

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

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

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

6.3 Kesto aika

Injektiokuiva-aine myyntipakkauksessa: 3 vuotta.

Käyttövalmiiksi saatettu/laimennettu Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi: Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 24 tunnin ajan 2–8 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi.

Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä tavallisesti saa kestää pidempään kuin 24 tuntia 2-8 °C:ssa ellei käyttövalmiiksi saattaminen/laimentaminen ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa olosuhteissa. Käyttämätön liuos on hävitettävä.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa.

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi 2 g/0,25 g:
15 ml:n väritön injektiopullo (tyyppi II lasi), jossa klorobutylikumitulppa.
Pakkauskoot: 1, 5 ja 10 injektiopulloa.
50 ml:n väritön injektiopullo (tyyppi II lasi), jossa klorobutylikumitulppa.
Pakkauskoot: 1, 5 ja 10 injektiopulloa.

Piperacillin/Tazobactam Fresenius Kabi 4 g/0,5 g:
50 ml:n väritön injektiopullo (tyyppi II lasi), jossa klorobutylikumitulppa.
Pakkauskoot: 1, 5 ja 10 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttövalmiiksi sekoittaminen ja laimentaminen on suoritettava aseptisissä olosuhteissa. Käyttövalmis liuos on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värjäntymien varalta ennen antoa. Liuosta voi käyttää vain, jos se on kirkasta ja siinä ei ole hiukkasia.

Laskimonsisäinen käyttö

Sekoita käyttövalmiiksi lisäämällä kuhunkin injektiopulloon alla olevassa taulukossa esitetty määrä yhteensopivaa liuotinta. Ravista pulloa, kunnes kuiva-aine on liennut. Pulloa jatkuvasti ravistamalla 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⁾

⁽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 tulee laimentaa edelleen haluttuun tilavuuteen (esim. 50 ml tai 150 ml) jollakin seuraavista yhteensopivista liuottimista:

- 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridiliuos
- 5 % glukoosi
- 6 % dekstraani / 0,9 % natriumkloridi.

Yhteensopimattomuudet, ks. kohta 6.2.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Vain kertakäyttöön. Käyttämätön liuos on hävitettävä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB, SE-751 74 Uppsala, Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

2 g/0,25 g: 23776

4 g/0,5 g: 23777

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.9.2008/22.6.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.4.2017