

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Piperacillin/Tazobactam Stragen 2 g/0,25 g injektio- tai infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Piperacillin/Tazobactam Stragen 4 g/0,5 g injektio- tai infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektio- tai infuusiokuiva-ainepullo sisältää 2 g piperasilliinia (natriumsuolana) ja 0,25 g tatsobaktaamia (natriumsuolana).

Yksi injektio- tai infuusiokuiva-ainepullo sisältää 4,7 mmol (108 mg) natriumia.

Yksi injektio- tai infuusiokuiva-ainepullo sisältää 4 g piperasilliinia (natriumsuolana) ja 0,5 g tatsobaktaamia (natriumsuolana).

Yksi injektio- tai infuusiokuiva-ainepullo sisältää 9,4 mmol (216 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten.
Valkoinen tai luonnonvalkoinen kuiva-aine.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Piperasilliini/tatsobaktaami on tarkoitettu keskivaikeiden tai vaikeiden systeemisten ja/tai paikallisten bakteeri-infektioiden hoitoon, kun taudinaiheuttajana epäillään tai on todettu olevan beetalaktamaaseja tuottava bakteeri, esim. seuraavissa tapauksissa:

Aikuiset/nuoret ja iäkkäät potilaat

Sairaala-alkuinen keuhkokuume
Komplisoituneet virtsatieinfektiot (esim. pyelonefriitti)
Vatsaontelon sisäiset infektiot
Iho- ja pehmytkudosinfektiot
Neutropeenisten aikuisten bakteeri-infektiot

Lapset (2–12 vuotta)

Neutropeenisten lasten bakteeri-infektiot

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viranomaisohjeet tulee ottaa huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Piperasilliini/tatsobaktaami voidaan antaa hitaana injektiona laskimoon (kesto vähintään 3–5 min) tai hitaana infuusiona laskimoon (kesto 20–30 min).

Käyttöönvalmistusohjeet, ks. kohta 6.6.

Jos kyseessä on piperasilliinille herkkien mikrobin ja piperasilliinille/tatsobaktaamille herkkien beetalaktamaaseja tuottavien mikrobin aiheuttama sekainfektio, toisen antibiootin käyttö hoidon lisänä ei yleensä ole tarpeen.

Sairaalapneumoniapotilailla ja neutropeniapotilaiden infektoita hoidettaessa piperasilliinia/tatsobaktaamia voidaan käyttää yhdessä jonkin aminoglykosidin kanssa. Jos aminoglykosidin käyttö yhdessä piperasilliinin/tatsobaktaamin kanssa on tarpeen, sekä piperasilliinia/tatsobaktaamia että aminoglykosidia tulee käyttää täysimääräisinä hoitoannoksina.

Jos neutropeniapotilailla esiintyy infektion merkkejä (esim. kuumetta), kokeellinen antibioottihoito on aloitettava välittömästi ennen laboratoriotulosten saapumista.

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset, joiden munuaistoiminta on normaali

Tavanomainen annostus aikuisilla ja yli 12-vuotiailla lapsilla on 4 000/500 mg piperasilliinia/tatsobaktaamia 8 tunnin välein.

Piperasilliinin/tatsobaktaamin kokonaisvuorokausiannos riippuu infektion vaikeusasteesta ja sijainnista ja voi vaihdella 2 000/250 milligrammasta piperasilliinia/tatsobaktaamia 4 000/500 milligrammaan piperasilliinia/tatsobaktaamia annettuna 6 tai 8 tunnin välein.

Neutropeniapotilailla suositeltava piperasilliini-/tatsobaktaamiannos on 4 000/500 mg 6 tunnin välein yhdessä jonkin aminoglykosidin kanssa.

Iäkkäät potilaat, joiden munuaistoiminta on normaali

Piperasilliinia/tatsobaktaamia voidaan käyttää samoilla annoksilla kuin aikuisillakin, ellei potilaalla ole munuaisten vajaatoimintaa (ks. alla).

Munuaisten vajaatoiminta aikuisilla, iäkkäillä potilailla ja aikuisten annoksia saavilla (yli 40 kg painoisilla) lapsipotilailla

Munuaisten vajaatoimintapotilailla laskimoon annettavaa lääkeannosta tulee muuttaa munuaisten vajaatoiminnan asteen mukaan. Ehdotetut vuorokausiannokset ovat seuraavat:

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Piperasilliinin/tatsobaktaamin suositusannostus	
	Yhteensä	Jaettuna seuraaviin annoksiin
20–80	12/1,5 g/vrk	4 000/500 mg aina 8 tunnin välein
< 20	8/1 g/vrk	4 000/500 mg aina 12 tunnin välein

Hemodialyysipotilailla suurin sallittu vuorokausiannos on 8/1 g piperasilliinia/tatsobaktaamia. 4 tuntia kestävä hemodialyysi poistaa 30–50 % piperasilliinista, joten potilaille tulee lisäksi antaa yksi ylimääräinen 2 000/250 mg piperasilliini-/tatsobaktaamiannos kunkin dialyysikerran jälkeen.

Jos potilaalla on munuaisten ja maksan vajaatoiminta, seerumin piperasilliini-/tatsobaktaamipitoisuuksien mittaamisella saadaan lisää tietoa annosmuutosten tueksi.

2-12-vuotiaat lapset, joiden munuaistoiminta on normaali

Piperasilliinin/tatsobaktaamin käyttöä suositellaan vain, jos lapsella on neutropenia.

Neutropenia

Alle 40 kg painoisilla lapsilla annos tulee muuttaa tasolle 90 mg/kg (80/10 mg piperasilliinia/tatsobaktaamia) 6 tunnin välein yhdessä jonkin aminoglykosidin kanssa. Maksimiannos on 4 000/500 mg piperasilliinia/tatsobaktaamia 6 tunnin välein.

Munuaisten vajaatoiminta 2–12-vuotiailla (tai alle 40 kg painoisilla) lapsilla

Lapsilla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, laskimoon annettavan lääkkeen annostusta tulee muuttaa munuaisten vajaatoiminnan asteen mukaan seuraavasti:

Kreatiniini-puhdistuma (ml/min)	Piperasilliinin/tatsobaktaamin suositusannostus	Annosväli	Vuorokauden maksimiannostus
≥ 40	Annosmuutokset eivät ole tarpeen.		
20–39	90 mg (80/10 mg piperasilliinia/tatsobaktaamia) /kg	aina 8 h välein	12/1,5 g/vrk
< 20	90 mg (80/10 mg piperasilliinia/tatsobaktaamia) /kg	aina 12 h välein	8/1 g/vrk

Alle 50 kg painoisilla lapsilla, jotka saavat hemodialyysihoitoa, suositusannos on 45 mg (40/5 mg piperasilliinia/tatsobaktaamia)/kg 8 tunnin välein.

Edellä kuvatut annostusmuutokset ovat vain suuntaa-antavia. Jokaista potilasta tulee seurata tarkoin lääkkeen toksisiin vaikutuksiin viittaavien merkkien varalta. Lääkeannosta ja annosväliä tulee muuttaa asianmukaisesti.

Alle 2-vuotiaat lapset

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

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Hoidon kesto

Hoidon kesto riippuu infektion vaikeusasteesta ja potilaan tilanteen kliinisestä ja bakteriologisesta kehityksestä.

Akutteja infektioita hoidettaessa piperasilliini-/tatsobaktaamihoitoa tulee jatkaa 48 tunnin ajan kliinisten oireiden tai kuumeen lievittymisen jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys piperasilliinille tai jollekin muulle beetalaktaamiantibiootille tai tatsobaktaamille tai jollekin muulle beetalaktamaasin estäjälle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Vakavia ja joskus kuolemaan johtaneita yliherkkyysreaktioita (anafylaktisia/anafylaktoideja reaktioita [myös sokkitapauksia]) on ilmoitettu potilailla, joita on hoidettu penisilliineillä kuten piperasilliinilla/tatsobaktaamilla. Näiden reaktioiden todennäköisyys on tavallista suurempi, jos henkilöllä on anamneesissa allergiaa useille eri allergeeneille.

Potilailla, joilla on anamneesissa yliherkkyyttä penisilliineille, on ilmoitettu esiintyneen vaikeita reaktioita kefalosporiinihoidon yhteydessä.

Jos piperasilliini-/tatsobaktaamihoidon aikana kehittyy allerginen reaktio, antibiootin käyttö tulee lopettaa. Vakavien yliherkkyysreaktioiden hoito voi vaatia adrenaliinia ja muita päivystysluonteisia toimenpiteitä.

Ennen piperasilliini-/tatsobaktaamihoidon aloittamista on selvitettävä tarkoin, onko potilaalla ollut aiemmin penisilliinien, kefalosporiinien tai muiden allergeenien aiheuttamia yliherkkyysreaktioita. Jos potilaalle kehittyy vaikeaa, pitkään jatkuvaa ripulia, on antibioottien aiheuttaman henkeä uhkaavan pseudomembranoottisen koliitin mahdollisuus otettava huomioon. Pseudomembranoottisen koliitin oireet voivat alkaa bakteerilääkityksen aikana tai sen jälkeen. Näin ollen piperasilliini-/tatsobaktaamihoito tulee keskeyttää näissä tilanteissa välittömästi, ja sopiviin hoitotoimiin on ryhdyttävä.

Varotoimet

Leukopeniaa ja neutropeniaa voi esiintyä etenkin pitkäaikaisen hoidon aikana. Tästä syystä potilaan täydellinen verenkuvaa on arvioitava säännöllisin väliajoin.

Pitkäaikaishoidon aikana on aiheellista seurata säännöllisesti eri elinjärjestelmien toimintaa, mm. munuaisten ja maksan toimintaa.

Joillakin beetalaktaamiantibiootteja saaneilla potilailla on esiintynyt verenvuotoja. Niiden yhteydessä on joskus esiintynyt veren hyytymisarvojen poikkeavuuksia, esim. hyytymisajan, trombosyytti-aggregaation ja protrombiiniajan poikkeavuuksia. Verenvuotojen todennäköisyys on tavallista suurempi, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta. Jos verenvuotoja ilmenee, antibiootin käyttö on lopetettava ja asianmukainen hoito aloitettava.

Mahdollisesti superinfektioita aiheuttavien resistenttien mikrobien valikoitumismahdollisuus on pidettävä mielessä etenkin pitkäaikaisen hoidon aikana. Merkittävien superinfektioiden havaitseminen voi vaatia mikrobiologista seurantaa. Jos näitä infektioita kehittyy, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimiin.

Potilailla voi esiintyä hermolihashiitoksen ärsytystä tai kouristuksia, jos heille annetaan suositus-annokset ylittäviä annoksia laskimoon.

Tämä lääkevalmiste sisältää 2,4 mmol (54 mg) natriumia yhtä piperasilliinigrammaa kohti. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

Hypokalemiaa saattaa esiintyä, jos potilaan kaliumvarastot ovat alhaiset tai hän käyttää samanaikaisesti jotakin muuta lääkitystä, joka saattaa pienentää kaliumpitoisuuksia. Näiden potilaiden elektrolyyttiarvoja on seurattava säännöllisesti. Maksan toiminta-arvoissa saattaa esiintyä vähäistä kohoamista.

Kystistä fibroosia sairastavilla potilailla on esiintynyt piperasilliinihoidon yhteydessä tavallista useammin kuumetta ja ihottumaa (ks. myös kohta 4.8).

Piperasilliinia/tatsobaktaamia ei saa antaa lapsille, joilla ei ole neutropeniaa, ennen kuin asiasta on saatu lisää kokemusta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset probenesidin kanssa

Probenesidin ja piperasilliini-/tatsobaktaamilääkityksen samanaikainen käyttö pidensi sekä piperasilliinin että tatsobaktaamin puoliintumisaikoja ja pienensi niiden munuaispuhdistumaa. Kummankaan lääkkeen huippupitoisuudet plasmassa eivät kuitenkaan muutu.

Yhteisvaikutukset antibioottien kanssa

Terveillä aikuisilla, joiden munuaistoiminta on normaali, ei ole havaittu kliinisesti merkitseviä haitallisia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia tobramysiinin eikä vankomysiinin kanssa. Tobramysiinin ja gentamisiinin puhdistuma suureni potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta ja jotka saivat piperasilliini-/tatsobaktaamihoitoa. Näillä potilailla piperasilliini-/tatsobaktaamivalmistetta ei sekoitettu tobramysiinin eikä gentamisiinin kanssa.

Tietoa piperasilliinin/tatsobaktaamin ja aminoglykosidien samanaikaisesta antamisesta, ks. kohta 6.2.

Yhteisvaikutukset antikoagulanttien kanssa

Jos potilas saa samanaikaisesti hepariinia, oraalisia antikoagulantteja tai muita lääkkeitä, jotka voivat vaikuttaa veren hyytymiseen (esim. trombosyyttien toimintaan), asianmukaisia hyytymistutkimuksia on tehtävä tavallista useammin ja potilaan hyytymisarvoja on seurattava säännöllisesti.

Yhteisvaikutukset vekuronin kanssa

Piperasilliinin ja vekuronin samanaikaiseen käyttöön on liittynyt vekuronin aikaansaaman hermolihassalpauksen pitenemistä. Vaikutusten samankaltaisuuden vuoksi on oletettavissa, että piperasilliini saattaa pidentää minkä tahansa nondepolarisoivan lihasrelaksantin aikaansaamaa hermolihassalpausta. Tämä tulee ottaa huomioon, jos piperasilliinia/tatsobaktaamia käytetään perioperatiivisesti.

Yhteisvaikutukset metotreksaatin kanssa

Piperasilliini voi heikentää metotreksaatin eliminaatiota. Metotreksaattihoitoa saavien potilaiden seerumin metotreksaattipitoisuuksia on seurattava.

Yhteisvaikutukset laboratoriotestien kanssa

Piperasilliini-/tatsobaktaamihoidon käyttö voi aiheuttaa vääriä positiivisia tuloksia kuparin pelkistymiseen perustuvissa virtsan glukoositesteissä. Glukoosioksidaasimenetelmään perustuvien glukoositestien käyttö on suositeltavaa.

Piperasilliini-/tatsobaktaami-injektioita saaneilla potilailla on ilmoitettu positiivisia tuloksia Bio-Rad Laboratories -yhtiön Platelia Aspergillus EIA -testissä, vaikka myöhemmin todettiin, että potilailla ei ollut *Aspergillus*-infektiota. Muiden kuin *Aspergillus*-mikrobin tuottamien polysakkaridien ja polyfuranosien on ilmoitettu ristireagoineen Bio-Rad Laboratories -yhtiön Platelia Aspergillus EIA -testin kanssa. Tästä syystä piperasilliini-/tatsobaktaamihoitoa saavien potilaiden positiivisiin testituloksiin on suhtauduttava varauksella, ja ne on vahvistettava muiden diagnostisten menetelmien avulla.

4.6 Raskaus ja imetys

Piperasilliinin ja tatsobaktaamin yhdistelmän, pelkän piperasilliinin tai pelkän tatsobaktaamin käytöstä raskauden aikana ei ole tehty tarkkoja, hyvin kontrolloituja tutkimuksia. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Piperasilliini ja tatsobaktaami läpäisevät istukan. Piperasilliini-/tatsobaktaamihoitoa tulee käyttää raskauden aikana vain, jos se on selvästi tarpeellista.

Piperasilliini erittyy pieninä pitoisuuksina rintamaitoon. Tatsobaktaamin pitoisuuksia ihmisen maidossa ei ole tutkittu. Imettävään lapseen kohdistuvaa vaikutusta ei tunneta. Imettäville naisille tulee antaa tätä hoitoa vain, jos se on selvästi tarpeellista. Imettävällä lapsella saattaa esiintyä ripulia, limakalvojen sieni-infektioita tai herkistymistä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Hoidon yhteydessä voi kuitenkin esiintyä haittavaikutuksia (ks. myös kohta 4.8), jotka saattavat vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on luokiteltu niiden esiintymistiheyden perusteella seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $\leq 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($\leq 1/10\ 000$), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat ripuli, pahoinvointi, oksentelu ja ihottuma, joita kutakin esiintyi $\geq 1\ %$:lla, mutta $\leq 10\ %$:lla potilaista.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Infektiot	Melko harvinaiset	<i>Candida</i> -superinfektio
Veri ja imukudos	Melko harvinaiset	Leukopenia, neutropenia, trombosytopenia
	Harvinaiset	Anemia, verenvuoto-oireet (mm. purppura, nenäverenvuoto, vuotoajan piteneminen), eosinofilia, hemolyyttinen anemia
	Hyvin harvinaiset	Agranulosytoosi, positiiviset tulokset suorassa Coombsin testissä, pansytopenia, PTT-ajan piteneminen, protrombiiniajan piteneminen, trombosytoosi

Immuunijärjestelmä	Melko harvinaiset	Yliherkkyysoireet
	Harvinaiset	Anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot (kuten sokki)
Aineenvaihdunta ja ravitus	Hyvin harvinaiset	Hypoalbuminemia, hypoglykemia, hypoproteinemia, hypokalemia
Hermosto	Melko harvinaiset	Päänsärky, unettomuus
	Harvinaiset	Lihashäikkö, aistiharhat, kouristukset
Verisuonisto	Melko harvinaiset	Hypotensio, flebiitti, tromboflebiitti
	Harvinaiset	Kuumat aallot
Ruoansulatuselimistö	Yleiset	Ripuli, pahoinvointi, oksentelu
	Melko harvinaiset	Ummetus, dyspepsia, ikterus, suutulehdus
	Harvinaiset	Vatsakipu, pseudomembranoottinen koliitti, suun kuivuminen
Maksa ja sappi	Melko harvinaiset	ALAT-arvojen suureneminen, ASAT-arvojen suureneminen
	Harvinaiset	Bilirubiiniarvojen suureneminen, veren AFOS-arvon suureneminen, GGT-arvojen suureneminen, hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudos	Yleiset	Ihottuma, myös makulopapulaarinen ihottuma
	Melko harvinaiset	Kutina, ihottuma, punoitus
	Harvinaiset	Dermatitis bullosa, erythema multiforme, lisääntynyt hikoilu, ekseema, eksanteema
	Hyvin harvinaiset	Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Luusto, lihakset ja sidekudos	Harvinaiset	Nivelkipu, lihaskipu
Munuaiset ja virtsatie	Melko harvinaiset	Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus
	Harvinaiset	Interstitiaalinfriitti, munuaisten vajaatoiminta
	Hyvin harvinaiset	Suurentunut veren ureatyypipitoisuus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Melko harvinaiset	Kuume, pistoskohdan reaktiot
	Harvinaiset	Jäykkyys, väsymys, turvotus

Suurten beetalaktaamiannosten anto voi aiheuttaa enkefalopatiaa (tajunnan tilan vaihtelua, myokloniaa ja kouristuksia) etenkin munuaisten vajaatoimintapotilaille.

Kystistä fibroosia sairastavilla potilailla on esiintynyt piperasilliinihoidon yhteydessä tavallista useammin kuumetta ja ihottumaa.

4.9 Yliannostus

Oireet

Piperasilliini/tatsobaktaamin yhdistelmällä on ilmoitettu tapahtuneen yliannostustapauksia valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Valtaosassa näistä tapauksista esiintyi pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Näitä oireita on ilmoitettu myös tavanomaisia suositusannoksia käytettäessä. Potilailla voi esiintyä hermolihaskiitosärsytystä tai kouristuksia, jos heille annetaan suositusannokset ylittäviä annoksia laskimoon (koskee etenkin munuaisten vajaatoimintapotilaita).

Myrkytyksen hoito

Yliannostustapauksessa piperasilliini-/tatsobaktaamihoito tulee lopettaa.

Spesifistä vastalääkettä ei tunneta.

Potilaalle tulee antaa elintoimintoja tukevaa, oireenmukaista hoitoa hänen kliinisen tilansa mukaan. Hätätapauksessa voidaan käyttää kaikkia tarvittavia tehohoitoimenpiteitä kuten piperasilliininikin kohdalla.

Piperasilliinin tai tatsobaktaamin liiallisia pitoisuuksia seerumissa voidaan pienentää hemodialyysin avulla (lisätietoa, ks. kohta 5.2).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi:

Piperasilliini on laajakirjoinen puolisynteettinen penisilliini, joka tehoaa moniin grampositiivisiin ja gramnegatiivisiin aerobeihin ja anaerobeihin. Sen bakterisidinen vaikutus johtuu bakteeriväliseinän ja bakteeriseinämän synteesin estymisestä. Tatsobaktaami on penisillaanin hapon triatsolyylimetyyli-sulfoni. Se estää voimakkaasti monien beetalaktamaasien toimintaa, erityisesti plasmidivälitteisten entsyymien toimintaa, joka aiheuttaa yleisesti resistenssiä penisilliineille ja kefalosporiineille (myös kolmannen polven kefalosporiineille). Piperasilliini-/tatsobaktaamiyhdistelmän tatsobaktaami-komponentti tehostaa ja laajentaa piperasilliinin vaikutuskirjoa. Piperasilliini tehoaa tällöin myös moniin beetalaktamaasia tuottaviin bakteereihin, jotka ovat normaalisti resistenttejä piperasilliinille ja muille beetalaktaamiantibioteille. Näin ollen piperasilliini-/tatsobaktaamihoidossa yhdistyvät sekä laajakirjoisen antibiootin että beetalaktamaasin estäjän ominaisuudet.

Resistenssimekanismi:

Tatsobaktaamikomponentti laajentaa piperasilliinin vaikutuskirjoa. Piperasilliini tehoaa tällöin myös moniin beetalaktamaasia tuottaviin mikrobeihin, jotka ovat muutoin resistenttejä piperasilliinille ja muille beetalaktaamiantibioteille. *In vitro* tutkimukset ovat osoittaneet, että tatsobaktaamin kyky indusoida tyypin I beetalaktamaasia on merkityksetön gramnegatiivisten bakteerien suhteen. *In vitro* tutkimukset ovat osoittaneet, että piperasilliini-/tatsobaktaamihoidolla ja aminoglykosideilla on synergististä tehoa *Pseudomonas aeruginosaa* ja muita bakteereja vastaan, myös beetalaktamaaseja tuottavia kantoja vastaan.

Raja-arvot:

Pienimmät bakteerien kasvua estävät pitoisuudet eli MIC-raja-arvot, joiden perusteella herkät, kohtalaisen herkät ja resistentit mikrobit voidaan erotella toisistaan, on määritelty seuraavasti:

EUCASTin kliiniset MIC-raja-arvot 2008 (versio 1.2):

Taudinaiheuttaja	Lajispesifiset raja-arvot (herkkä ≤ / resistentti >) (Herkkyydestauksessa käytetty tatsobaktaamipitoisuus on vakioitu tasolle 4 mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	8/16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16/16
Gramnegatiiviset ja grampositiiviset anaerobit	8/16
<i>Staphylococcus</i> Metisilliinille herkät kannat Metisilliinille resistentit kannat	Herkkä Resistentti
Ei-lajispesifiset raja-arvot	4/16

Hankinnaisen resistenssin prevalenssi tietyissä mikrobisuvuissa voi vaihdella ajasta ja alueesta riippuen, ja paikalliset resistenssitiedot ovat tärkeitä erityisesti vaikeita infektioita hoidettaessa. Asiantuntijoita tulee konsultoida tarvittaessa, jos lääkkeen hyödyllisyys on paikallisen resistenssi-prevalenssin vuoksi kyseenalainen ainakin joidenkin infektioyppien kohdalla.

Yleisesti herkät lajit

Grampositiiviset aerobiset bakteerit

Brevibacterium spp

Enterococcus faecalis
Listeria monocytogenes
Staphylococcus spp. (metisilliinille herkät)
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
B-ryhmän streptokokit
Streptococcus spp.*

Gramnegatiiviset aerobit

Branhamella catarrhalis
Citrobacter koseri
*Haemophilus influenzae**
Haemophilus spp.
Proteus mirabilis
Salmonella spp.
Shigella spp.

Grampositiiviset anaerobit

Clostridium spp.
Eubacterium spp.
Peptococcus spp.
Peptostreptococcus spp.

Gramnegatiiviset anaerobit

*Bacteroides fragilis**
Bacteroides fragilis -ryhmä
Fusobacterium spp.
Porphyromonas spp.
Prevotella spp.*

Lajit, joiden kohdalla resistenssi voi olla ongelma

Grampositiiviset aerobiset bakteerit

Staphylococcus aureus (metisilliinille herkät)
Staphylococcus epidermis (metisilliinille herkät)
Enterococcus avium (§)
Enterococcus faecium (+ §)
Propionibacterium acnes (§)
Viridans streptococci

Gramnegatiiviset aerobit

Actinobacter spp (+ §)
Burkholderia cepacia
Citrobacter freundii
Enterobacter spp.
Escherichia coli *
Klebsiella spp.
Proteus, indole positive
*Pseudomonas aeruginosa**
Pseudomonas spp. *
Pseudomonas stutzeri §
Serratia spp.

Gramnegatiiviset anaerobit

Bacteroides spp. *

Luontaisesti resistentit mikrobit

Grampositiiviset aerobiset bakteerit

Corynebacterium jeikeium

Staphylococcus spp. (metisilliinille resistentit)

Gramnegatiiviset aerobit

Legionella spp

Stenotrophomonas maltophilia +§

- * Kliininen teho näitä mikrobeja vastaan on osoitettu hyväksytyjen käyttöaiheiden kohdalla.
- (§) Luonnostaan kohtalaisen herkäät lajit
- (+) Lajit, joiden kohdalla on todettu suuria (yli 50 %) resistenssiprosentteja vähintään yhdellä EU-alueella / yhdessä EU-maassa.

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen

Piperasilliinin ja tatsobaktaamin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan välittömästi laskimo-infusion tai -injektion päätyttyä. Piperasilliinin pitoisuus plasmassa on samankaltainen riippumatta siitä, annetaanko piperasilliiniannos yksinään vai yhdessä tatsobaktaamin kanssa.

Plasman piperasilliini- ja tatsobaktaamipitoisuudet suurenevat suhteellisesti enemmän (noin 28 % enemmän), kun annosta suurennetaan tasolta 2 000/250 mg piperasilliinia/tatsobaktaamia tasolle 4 000/500 mg piperasilliinia/tatsobaktaamia.

Sekä piperasilliini että tatsobaktaami sitoutuvat 20–30-prosenttisesti plasman proteiineihin. Piperasilliini ja tatsobaktaami eivät vaikuta toistensa sitoutumiseen plasman proteiineihin. Tatsobaktaamin metaboliitti sitoutuu hyvin vähäisessä määrin proteiineihin.

Piperasilliini ja tatsobaktaami jakautuvat laajalti elimistön eri kudoksiin ja nesteisiin, mm. suolen limakalvolle, sappirakkoon, keuhkoihin, sappeen ja luuhun.

Biotransformaatio

Piperasilliini metaboloituu desetyylimetaboliitiksi, jonka mikrobiologinen aktiivisuus on vähäistä. Tatsobaktaami metaboloituu yhdeksi metaboliitiksi, jonka on todettu olevan mikrobiologisesti inaktiivinen.

Eliminaatio

Piperasilliini ja tatsobaktaami eliminoituvat munuaisteitse glomerulussuodatuksen ja tubuluksissa tapahtuvan erityksen kautta.

Piperasilliini eliminoituu nopeasti kanta-aineen muodossa, ja 68 % annetusta annoksesta erittyy virtsaan. Tatsobaktaami ja sen metaboliitti erittyvät lähinnä munuaisten kautta. 80 % annoksesta erittyy muuttumattomassa muodossa ja loput ainoana metaboliittina. Piperasilliini, tatsobaktaami ja desetyylijpiperasilliini erittyvät myös sappeen.

Piperasilliinin/tatsobaktaamin kerta-annosten ja toistuvien annosten jälkeen piperasilliinin ja tatsobaktaamin puoliintumisaika plasmassa vaihteli terveillä vapaaehtoisilla 0,7 tunnista 1,2 tuntiin, eikä annos tai infuusion kesto vaikuttanut asiaan. Sekä piperasilliinin että tatsobaktaamin eliminaation puoliintumisajat pitenevät munuaispuhdistuman heiketessä.

Tatsobaktaami ei muuta piperasilliinin farmakokinetiikkaa millään merkitsevällä tavalla. Piperasilliini vaikuttaa hidastavan tatsobaktaamin eliminaatiota.

Munuaisten vajaatoiminta

Piperasilliini ja tatsobaktaami eliminoituvat hemodialyysin yhteydessä: 31 % (piperasilliini) ja 39 % (tatsobaktaami) annetuista annoksista suodattuu. Peritoneaalidialyysin yhteydessä 5 % annetusta piperasilliinimäärästä ja 12 % annetusta tatsobaktaamimäärästä erittyy dialyysineesteeseen. CAPD-

dialyysihoitoa saaville potilaille annetaan samoja annoksia kuin potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta ja jotka eivät saa dialyysihoitoa.

Maksan vajaatoiminta

Piperasilliinin ja tatsobaktaamin eliminaatio plasmasta hidastuu, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta. Maksakirroosipotilailla piperasilliinin puoliintumisaika on noin 25 % pidempi ja tatsobaktaamin puoliintumisaika noin 18 % pidempi kuin terveillä henkilöillä. Annostuksen muuttaminen maksan vajaatoimintapotilailla ei kuitenkaan ole tarpeen.

Lapsipotilaat

Piperasilliinin/tatsobaktaamin farmakokinetiikkaa on tutkittu lapsipotilailla, joilla oli vatsaontelon sisäisiä tai muita infektioita. Kaikissa ikäryhmissä 70 % piperasilliinin ja 80 % tatsobaktaamin puhdistumasta tapahtuu munuaisteitse, kuten aikuisillakin.

Piperasilliinin/tatsobaktaamin farmakokineettisten parametrien keskiarvot eri ikäryhmien lapsipotilailla ovat seuraavat:

Ikäryhmä	Piperasilliini		Tatsobaktaami	
	Puoliintumisaika	Puhdistuma (ml/min/kg)	Puoliintumisaika	Puhdistuma (ml/min/kg)
2–5 vuotta	0,7	5,5	0,8	5,5
6–12 vuotta	0,7	5,9	0,9	6,2

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja geenitoksisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Piperasilliini-/tatsobaktaamihoidolla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Piperasilliinilla/tatsobaktaamilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa, jossa kyseisiä lääkkeitä annettiin rottien vatsaonteloon, ilmoitettiin pesueiden pienentymistä ja tavallista runsaammin sikiöiden luuston luutumisen viivästyistä ja kylkiluiden poikkeavuuksia. F1-sukupolven hedelmällisyys ja F2-sukupolven alkionkehitys eivät häiriytyneet. Rotilla tehdyssä teratogeenisuustutkimuksessa ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia, kun lääkkeitä annettiin laskimoon. Rotalla havaittiin alkionkehitykseen kohdistuvia vaikutuksia emolle toksisilla annoksilla. Kun rotalle annettiin tutkittavia lääkkeitä vatsaonteloon, sikiöiden peri-/postnataalin kehitys häiriintyi (sikiöiden paino pieneni, poikas-kuolleisuus suureni, kuolleina syntyneiden poikasten määrä lisääntyi) emoon kohdistuvan toksisuuden myötä.

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 käytetään samanaikaisesti jonkin muun antibiootin kanssa (esim. aminoglykosidit), lääkkeet on annettava erikseen. Piperasilliinin ja tatsobaktaamin sekoittaminen aminoglykosidin kanssa *in vitro* voi johtaa aminoglykosidin inaktivoitumiseen huomattavassa määrin.

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

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

Kemiallisen instabiliteetin vuoksi piperasilliinia/tatsobaktaamia ei saa käyttää natriumbikarbonaattia sisältävissä liuoksissa.

Ringerin laktaattiliuos ei ole yhteensopiva piperasilliinin/tatsobaktaamin kanssa.

Piperasilliinia/tatsobaktaamia ei saa lisätä verivalmisteisiin eikä albumiinihydrolysaattiin.

6.3 Kestoaika

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.

Pidä injektio-pullo(t) ulkopakkauksessa.

Käyttövalmiin/laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tyyppi I lasista valmistettu injektio-pullo (20 ml), jossa bromobutyylikumitulppa ja alumiinikorkki, jossa polypropeeninen repäisyosa.

Tyyppi II lasista valmistettu injektio-pullo (50 ml), jossa bromobutyylikumitulppa ja alumiinikorkki, jossa polypropeeninen repäisyosa.

Pakkauskoko: 1 x 1 injektio-pullo, 5 x 1 injektio-pullo, 10 x 1 injektio-pullo, 12 x 1 injektio-pullo

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttöönvalmistusohjeet

Laskimoinjektio

Yksi injektio-pullo Piperacillin/Tazobactam Stragen 2 g/0,25 g injektio-/infuusiokuiva-ainetta liuosta varten tulee valmistaa käyttövalmiiksi 10 millilitralla jotakin seuraavista laimentimista, ja yksi injektio-pullo Piperacillin/Tazobactam Stragen 4 g/0,5 g injektio-/infuusiokuiva-ainetta liuosta varten tulee valmistaa käyttövalmiiksi 20 millilitralla jotakin seuraavista laimentimista:

- injektioneesteisiin käytettävä steriili vesi
- 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektioneeste

Pyörittele injektiopulloa, kunnes kuiva-aine on liennut. Injektio tulee antaa laskimoon vähintään 3–5 minuutin kuluessa.

Laskimoinfuusio

Yksi injektiopullo Piperacillin/Tazobactam Stragen 2 g/0,25 g injektio-/infuusiokuiva-ainetta liuosta varten tulee valmistaa käyttövalmiiksi 10 millilitralla jotakin edellä mainituista laimentimista, ja yksi injektiopullo Piperacillin/Tazobactam Stragen 4 g/0,5 g injektio-/infuusiokuiva-ainetta liuosta varten tulee valmistaa käyttövalmiiksi 20 millilitralla jotakin edellä mainituista laimentimista.

Käyttövalmis liuos tulee jatkolaimentaa vähintään 50 ml tilavuuteen jollakin käyttöönvalmistukseen sopivista laimentimista (enintään 50 ml, jos laimentimena on injektionesteisiin käytettävä steriili vesi) tai vesipohjaisella 5 % glukoosiliuoksella.

Vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämättä jäänyt liuos tulee hävittää.

Käyttöönvalmistus/laimennus on tehtävä aseptisesti. Liuos tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen sen antamista potilaalle. Liuoksen saa käyttää vain, jos se on kirkasta eikä siinä ole hiukkasia.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Stragen Nordic A/S
Hesselvej 41, Ganløse
DK-3660 Stenløse
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ

03/11/2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28/10/2008