VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Piperacillin/Tazobactam Pfizer 4 g / 0,5 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen injektiopullo sisältää piperasilliinia (natriumsuolana) vastaten 4 g:aa ja tatsobaktaamia (natriumsuolana) vastaten 0,5 g:aa.

Yksi Piperacillin/Tazobactam Pfizer 4 g/0,5 g injektiopullo infuusiokuiva-ainetta, liuosta varten, sisältää 9,44 mmol (217 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine liuosta varten.
Valkoinen tai luonnonvalkoinen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Piperasilliinia/tatsobaktaamia käytetään seuraavien infektioiden hoitoon aikuisille ja yli 2-vuotiaille lapsille (ks. kohdat 4.2 ja 5.1):

Aikuiset ja nuoret

- Vakava keuhkokuume mukaan lukien sairaalasyntyinen ja hengityslaitehoitoon liittyvä keuhkokuume
- Komplisoituneet virtsatieinfektiot (mukaan lukien pyelonefriitti)
- Komplisoituneet intra-abdominaaliset infektiot
- Komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot (mukaan lukien diabeettiset jalkainfektiot)

Sellaisten bakteremiapotilaiden hoito, joilla bakteremian kanssa samanaikaisesti esiintyy tai epäillään esiintyvän jokin edellä mainituista infektioista.

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.

Antibakteeristen aineiden 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.

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	**Piperasilliini/tatsobaktaami 4 g / 0,5 g**
6 tunnin välein	Vaikea 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
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)	**Piperacillin/Tazobactam Pfizer (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.

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille, muille penisilliineille/bakteerilääkkeille tai kohdassa 6.1 mainituille

apuaineille.

Aiemmat vaikeat akuutit yliherkkyysreaktiot joillekin muille beetalaktaameille aktiivisina aineina (esim. kefalosporiinit, monobaktaamit tai karbapeneemit).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Valittaessa yksittäisen potilaan hoitomuodoksi piperasilliini/tatsobaktaami on huomioitava laajakirjoisen puolisynteettisen penisilliinin käytön soveltuvuus seikkojen kuten infektion vakavuuden ja muille asianmukaisille antibakteriaalisille aineille ilmenevän resistenssin perusteella.

Ennen piperasilliini/tatsobaktaamihoidon aloittamista on selvitettävä tarkoin, onko potilaalla ollut aiemmin penisilliinien, muiden beetalaktaamien (esim. kefalosporiini, monobaktaami tai karbapeneemi) tai muiden allergeenien aiheuttamia yliherkkyysreaktioita. Vakavia ja joitakin hengenvaarallisia yliherkkyysreaktioita (anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot, mukaan lukien sokki) on ilmoitettu esiintyneen penisilliiniä, mukaan lukien piperasilliinia/tatsobaktaamia, saaneilla potilailla. Näitä reaktioita esiintyy todennäköisemmin henkilöillä, joilla on aikaisemmin todettu herkkyyttä useille allergeeneille. Vakavissa yliherkkyysreaktioissa antibioottihoito on lopetettava. Tilanne saattaa myös vaatia epinefriinin (adrenaliinin) antoa ja muita hätätoimenpiteitä.

Piperasilliini/tatsobaktaamihoito saattaa aiheuttaa vakavia ihon haittavaikutuksia, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä ja yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP) (ks. kohta 4.8). Jos potilaalle kehittyy ihottuma, häntä tulee tarkkailla tiiviisti ja piperasilliini/tatsobaktaamihoito tulee keskeyttää, jos 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 piperasilliinin/tatsobaktaamin käyttö on lopetettava.

Piperasilliini/tatsobaktaamihoito 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 protrombiiniajassa. Verenvuotojen todennäköisyys on suurempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Jos verenvuotoja ilmenee, on antibiootin käyttö lopetettava ja asianmukainen hoito aloitettava.

Leukopeniaa ja neutropeniaa voi ilmetä, etenkin pitkäkestoisen hoidon aikana, joten ajoittaiset arviot hematopoieettisesta järjestelmästä tulee suorittaa.

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

Yksi 4 g:n / 0,5 g:n injektiopullo Piperacillin/Tazobactam Pfizer-valmistetta sisältää 9,44 mmol (217 mg) natriumia. Tämä tulee ottaa huomioon hoidettaessa potilaita, jotka noudattavat vähänatriumista ruokavaliota.

Hypokalemiaa voi esiintyä potilailla, joiden kaliumvarannot ovat matalat tai joita hoidetaan samanaikaisesti lääkevalmisteilla, jotka laskevat kaliumpitoisuutta. Ajoittaiset elektrolyyttimääritykset saattavat olla aiheellisia.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Toissijaisessa analyysissa, jossa tutkittiin tehohoitopotilaiden 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.

Piperasilliinin/tatsobaktaamin ja vankomysiinin yhdistelmäkäyttöön voi liittyä akuutin munuaisvaurion ilmaantuvuuden lisääntymistä (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

Sopiva koagulaatiotesti ja säännöllinen seuranta tulee tehdä, jos piperasilliini/tatsobaktaamia käytetään samanaikaisesti hepariinin, oraalisten antikoagulanttien tai muiden hyytymistekijöihin ja trombosyyttitoimintaan vaikuttavien lääkeaineiden kanssa.

Metotreksaatti

Piperasilliini saattaa vähentää metotreksaatin erittymistä, joten metotreksaatin seerumipitoisuutta tulee seurata lääkeainetoksisuuden välttämiseksi.

Probenesidi

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

Aminoglykosidit

Piperasilliini, yksinään tai tatsobaktaamin kanssa käytettynä, ei merkittävästi muuttanut tobramysiinin farmakokinetiikkaa potilailla, joilla on normaali munuaisten toiminta tai lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Tobramysiinin käyttö ei myöskään merkittävästi muuttanut piperasilliinin, tatsobaktaamin ja M1-metaboliitin farmakokinetiikkaa.
Tobramysiinin ja gentamisiinin inaktivoitumista piperasilliinin vaikutuksesta on havaittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.
Ks. kohdasta 6.2 lisätietoja piperasilliinin/tatsobaktaamin annostelusta animoglykosidien kanssa.

Vankomysiini

Tutkimusten mukaan akuutin munuaisvaurion ilmaantuvuus lisääntyy potilailla, jotka saavat samanaikaisesti piperasilliinia/tatsobaktaamia ja vankomysiiniä, verrattuna potilaisiin, jotka saavat pelkkää vankomysiiniä (ks. kohta 4.4). Joissakin näistä tutkimuksista on ilmoitettu, että tämä yhteisvaikutus riippuu vankomysiiniannoksesta.

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

Vaikutukset laboratoriokokeisiin

Virtsan glukoosimääritykseen käytettävät ei-entsymaattiset menetelmät saattavat antaa harhaanjohtavan positiivisen tuloksen, kuten muidenkin penisilliinien kohdalla. Siksi virtsan glukoosimääritykseen on käytettävä entsymaattisia menetelmiä piperasilliini/tatsobaktaamihoidon aikana.

Monet virtsan proteiinipitoisuuden määritykseen käytettävät kemialliset menetelmät saattavat antaa harhaanjohtavan positiivisen tuloksen. Lääkkeellä ei ole vaikutusta liuskakokeella tehtyyn virtsan proteiinin määritykseen.

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 polyfuranoosien 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 Hedelmällisyys, 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/tatsobaktaami läpäisee istukan. Valmistetta tulisi käyttää raskauden aikana vain, mikäli se on selvästi aiheellista, eli jos hoidosta saatava mahdollinen hyöty on suurempi kuin siitä mahdollisesti aiheutuva riski raskaana olevalle naiselle tai sikiölle.

Imetys
Piperasilliinia erittyy ihmisen rintamaitoon pieninä pitoisuuksina; tatsobaktaamin pitoisuuksia ihmisen rintamaidossa ei ole tutkittu. Valmistetta tulisi käyttää imettävillä naisilla vain, jos siitä saatava mahdollinen hyöty on suurempi kuin äidille ja lapselle mahdollisesti aiheutuvat riskit.

Hedelmällisyys
Rotilla tehdyssä fertiliteettitutkimuksessa ei havaittu mitään vaikutuksia fertiliteetissä 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 tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin raportoitu haittavaikutus on ripuli (esiintyy 1 potilaalla kymmenestä).

Vakavimpien haittavaikutusten joukossa on pseudomembranoottinen koliitti ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi, esiintyvyys 1–10 potilaalla 10 000:sta. Esiintymistiheyttä pansytopenialle, anafylaktiselle sokille ja Stevens-Johnsonin oireyhtymälle ei voida nykyisen tiedon valossa arvioida.

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

Elin-järjestelmä	**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 saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot		kandidiaasi*		pseudo-membranoottinen koliitti	
Veri ja imukudos		trombosyto-penia, anemia*	leukopenia	agranulo-sytoosi	pansytopenia*, neutropenia, hemolyyttinen anemia*, trombosytoosi*, eosinofilia*
Immuuni-järjestelmä					anafylaktoidinen sokki*, anafylaktinen sokki*, anafylaktoidinen reaktio*, anafylaktinen reaktio*, yliherkkyys*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			hypokalemia		
Psyykkiset häiriöt		unettomuus			
Hermosto		päänsärky			
Verisuonisto			hypotensio, flebiitti, trombo-flebiitti, punoitus ja kuumotus		
Hengityselimet,				nenäverenvuo	eosinofiilinen

rintakehä ja välikarsina				to	keuhkokuume
Ruoansulatus-elimistö	ripuli	vatsakipu, oksentelu, ummetus, pahoinvointi, dyspepsia		stomatiitti	
Maksa ja sappi					hepatiitti*, ikterus
Iho ja ihonalainen kudos		ihottuma, kutina	erythema multiforme*, urtikaria, makulo-papulaarinen ihottuma*	toksinen epidermaalinen nekrolyysi*	Stevens–Johnsonin oireyhtymä*, kesivä ihottuma, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)*, akuutti eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)*, rakkulaihottuma, purppura
Luusto, lihakset ja sidekudos			nivel- ja lihaskipu		
Munuaiset ja virtsatiet					munuaisten vajaatoiminta, tubulo-interstitiaalinen nefriitti*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		kuume, injektio-kohdan reaktio	vilun-väristykset		
Tutkimukset		kohonnut veren alaniini-aminotransferaasin pitoisuus, kohonnut veren aspartaatti-aminotransferaasin pitoisuus, kokonais-proteiini-pitoisuuden lasku, veren albumiini-pitoisuuden lasku, positiivinen suora	verensokerin lasku, kohonnut veren bilirubiini-pitoisuus, pidentynyt protrombiini-aika		pidentynyt vuotoaika, kohonnut veren gammaglutamyyli-transferaasin pitoisuus

		Coombsin koe, kohonnut veren kreatiniini-pitoisuus, kohonnut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus, kohonnut veren ureapitoisuus, pidentynyt aktivoitu partiaalinen trombo-plastiiniaika			

*Markkinoilletulon jälkeen havaitut haittavaikutukset

Piperasilliinihoito on yhdistetty kuumeen ja ihottuman yleistymiseen kystistä fibroosia sairastavilla potilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu piperasilliinin/tatsobaktaamin yliannostustapauksia. Suurin osa näistä havaituista tapahtumista koskee pahoinvointia, oksentelua ja ripulia ja on havaittu myös suositellun annoksen käytön yhteydessä. Potilaat saattavat kokea neuromuskulaarista kiihtymistä tai kouristuksia suositeltua suurempien annosten laskimonsisäisen käytön yhteydessä (erityisesti munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä).

Hoito

Yliannostuksen tapahduttua tulee piperasilliini/tatsobaktaamihoito keskeyttää. Erityistä antidoottia ei tunneta.

Oireenmukainen tukihoito potilaan kliinisen tilan mukaan on suositeltavaa.

Liiallisia seerumin piperasilliini- tai tatsobaktaamipitoisuuksia voidaan alentaa hemodialyysillä (ks. kohta 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systeemisesti vaikuttavat infektiolääkkeet, Penisilliinien yhdistelmävalmisteet, myös beetalaktamaasinestäjät. ATC-koodi: J01CR05

Vaikutusmekanismi

Piperasilliini on laajakirjoinen, puolisynteettinen penisilliini, jonka bakterisidinen vaikutus kohdistuu soluseinämän synteesin estämiseen.

Tatsobaktaami, joka on rakenteellisesti sukua penisilliineille, estää monia beetalaktamaaseja, jotka tavallisesti aiheuttavat resistenssiä penisilliineille ja kefalosporiineille, mutta se ei estä AmpC-entsyymejä tai metallobeetalaktamaaseja. Tatsobaktaamin laajentaa piperasilliinin antibakteerispektriä kattamaan monia beetalaktamaaseja tuottavia bakteereita, jotka ovat resistenttejä vain piperasilliinille.

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde

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

Resistenssimekanismi

Kaksi tärkeintä piperasilliiniin/tatsobaktaamiin kohdistuvaa resistenssimekanismia ovat:

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

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

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

Raja-arvot

EUCAST-komitean (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) määrittelemät piperasilliinin/tatsobaktaamin herkkyysrajat (kliiniset MIC-raja-arvot) (2009-12-02, v 1). 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.

Herkkyys

Resistenssin vallitsevuus voi vaihdella alueittain ja ajoittain valituilla lajeilla ja paikallinen informaatio resistenssistä on toivottavaa, varsinkin kun hoidetaan vaikeita infektioita. Tarvittaessa käännyttävä asiantuntijan puoleen kun paikallinen resistenssin esiintyvyys on sellainen että hyöty ainakin joissakin infektiotyypeissä on kyseenalainen.

Olennaisten lajien ryhmittelyt piperasilliini-/tatsobaktaamiherkkyyden mukaan
YLEISESTI HERKÄT LAJIT
Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit
Enterococcus faecalis
Listeria monocytogenes
Staphylococcus aureus, metisilliiniherkkä[£]
Staphylococcus-lajit*, koagulaasinegatiiviset*, metisilliiniherkät
Streptococcus pyogenes
B-ryhmän streptokokit
Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit
Citrobacter koseri
Haemophilus influenza
Moraxella catarrhalis
Proteus mirabilis
Anaerobiset grampositiiviset mikro-organismit
Clostridium-lajit
Eubacterium-lajit
Peptostreptococcus-lajit
Anaerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit
Bacteroides fragilis -ryhmä
Fusobacterium-lajit
Porphyromonas-lajit
Prevotella-lajit
LAJIT, JOIDEN KOHDALLA HANKITTU RESISTENSSI SAATTAA OLLA ONGELMA
Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit
Enterococcus faecium[$,+]
Streptococcus pneumonia
Streptococcus viridans -ryhmä

Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit
Acinetobacter baumannii[$]
Burkholderia cepacia
Citrobacter freundii
Enterobacter-lajit
Escherichia coli
Klebsiella pneumonia
Morganella morganii
Proteus vulgaris
Providencia ssp.
Pseudomonas aeruginosa
Serratia-lajit
LUONTAISESTI RESISTENTIT ORGANISMIT
Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit
Corynebacterium jeikeium
Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit
Legionella-lajit
Stenotrophomonas maltophilia[+,$]
Muut mikro-organismit
Chlamydophilia pneumonia
Mycoplasma pneumonia
[$] lajit, jotka ovat luontaisesti kohtalaisen herkkiä. [+] lajit, joista yli 50 %:lle on havaittu huomattavaa resistenssiä yhdessä tai useammassa maassa EU:n alueella/vyöhykkeellä. [£] Kaikki metisilliinille resistentit stafylokokit ovat resistenttejä piperasilliinille/tatsobaktaamille.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

Piperasilliini sekä tatsobaktaami ovat sitoutuneina noin 30 % plasmaproteiineihin. Toisen yhdisteen läsnä olo ei vaikuta piperasilliinin tai tatsobaktaamin proteiinisitoutumiseen. Tatsobaktaamin metaboliitin proteiinisitoutuminen on merkityksetön

Piperasilliini/tatsobaktaami jakautuu hyvin kudoksiin ja kehon nesteisiin mukaan lukien suolen limakalvoilla, sappirakossa, keuhkoissa, sapessa ja luustossa. 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 metabolisoituu vähemmän mikrobioloogisesti aktiiviseksi desetyyli –metaboliitiksi. Tatsobaktaami metabolisoituu yhdeksi metaboliitiksi, joka on havaittu olevan mikrobioloogisesti inaktiivinen.

Eliminaatio

Piperasilliini ja tatsobaktaami erittyvät munuaisten kautta glomerulusfiltraation ja tubulussekreetion avulla.

68 % annetusta piperasilliinista erittyy nopeasti muuttumattomana virtsaan. Tatsobaktaami ja sen metaboliitti eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta. 80 % annetusta annoksesta erittyy muuttumattomana ja loppuosa yhtenä metaboliittina. Piperasilliini, tatsobaktaami ja desentyylipiperasilliini erittyvät myös sapen kautta.

Terveillä koehenkilöillä piperasilliini/tatsobaktaamin puoliintumisaika plasmassa vaihtelee 0,7:stä 1,2:een tuntiin yksittäisen tai useiden piperasilliini/tatsobaktaamiannosten jälkeen. Annoksen suuruus tai infuusion nopeus eivät vaikuta puoliintumisaikaan. Eliminaatiopuoliintumisaika piperasilliinille sekä tatsobaktaamille kasvaa munuaispuhdistuman laskiessa.

Piperasilliinin farmakokinetiikka ei muutu merkittävästi tatsobaktaamin käytön yhteydessä. Piperasilliini vaikuttaa hieman vähentävän 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. Peritoneaalidialyysi poistaa noin 6 % piperasilliiniannoksesta ja 21 % tatsobaktaamiannoksesta, ja jopa 18 % tatsobaktaamiannoksesta poistuu tatsobaktaamin metaboliittina.

Pediatriset potilaat
Farmakokineettisessä populaatioanalyysissa 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

Prekliiniset tiedot, jotka perustuvat tavallisiin toistettuihin annostoksisuus sekä genotoksisuus tutkimuksiin, eivät paljasta vaaraa ihmisille. Piperasilliini/tatsobaktaamin karsinogeenisyystutkimuksia ei ole suoritettu.

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 alkion kehitys ei heikentynyt.
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 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 tule sekoittaa muiden lääkeaineiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka on mainittu kohdassa 6.6.

Jos piperasilliini/tatsobaktaamia annetaan samanaikaisesti muiden antibioottien kanssa (esim. aminoglykosidien), tulee ne antaa erikseen. Beetalaktaamiantibioottien sekoittaminen aminoglykosidin kanssa *in vitro* voi aiheuttaa huomattavaa aminoglykosidin inaktivaatiota.

Piperasilliini/tatsobaktaamia ei tule sekoittaa muiden lääkeaineiden kanssa lääkeruiskussa tai infuusiopussissa, koska näiden yhteensopivuutta ei ole tutkittu.

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

Ringer-laktaatti liuos ei ole yhteensopiva piperasilliini/tatsobaktaamin kanssa.

Piperasilliini/tatsobaktaamia ei tule lisätä verituotteisiin tai albumiinihydrolysaatteihin.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo: 2 vuotta

Laimennettu infuusioliuos

Käyttövalmiin liuoksen kemiallisen ja käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu pysyvän stabiilina 24 tuntia säilytettäessä kylmässä 2-8 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste tulisi avaamisen jälkeen käyttää heti.
Ellei sitä käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, ja normaalisti ne saavat olla enintään 24 tuntia 2–8 °C:ssa, paitsi jos laimentaminen on tapahtunut valvotusti ja validoiduissa aseptisissa olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Lääkevalmiste ei vaadi erityistä säilytyslämpötilaa.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tyypin I kirkas lasinen 30 ml injektiopullo, jossa bromobutyylikumitulppa ja irroitettava (flip-off) korkki.
Pakkauskoot: Pakkauksessa 1 tai 12 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttövalmiiksi sekoittaminen ja laimentaminen on tehtävä aseptisissa olosuhteissa. Liuos on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen sen antoa. Liuosta saa käyttää vain, jos se on kirkasta eikä siinä ole näkyviä hiukkasia.

Laskimonsisäinen käyttö

Sekoita käyttövalmiiksi lisäämällä kuhunkin injektiopulloon alla olevassa taulukossa esitetty määrä yhteensopivaa liuotinta. Pyörittele pulloa, kunnes kuiva-aine on liuennut (ks. yksityiskohtaisia käsittelyohjeita alla).

Injektiopullon sisältö	**Injektiopulloon lisättävän liuottimen* määrä**
4 g / 0,5 g (4 g piperasilliinia ja 0,5 g tatsobaktaamia)	20 ml

*Käyttövalmiiksi sekoittamiseen käytettävät yhteensopivat liuottimet:
- natriumkloridiliuos 9 mg/ml (0,9 %)
- steriili injektionesteisiin käytettävä vesi (1)
- glukoosi 5 %

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

Käyttövalmiiksi sekoitetut liuokset vedetään ruiskulla injektiopullosta. Kun injektiopullon sisältö on sekoitettu käyttövalmiiksi ohjeiden mukaan, ruiskuun vedetty liuos sisältää pakkauksessa ilmoitetun määrän piperasilliinia ja tatsobaktaamia.

Käyttövalmiiksi sekoitetut liuokset voidaan laimentaa edelleen haluttuun tilavuuteen (esim. 50 ml tai

150 ml) jollakin seuraavista yhteensopivista liuottimista:
- natriumkloridiliuos 9 mg/ml (0,9 %)
- glukoosi 5 %

Ks. kohta 6.2, Yhteensopimattomuudet.

Käyttämätön lääkevalmiste ja jäte on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

Ainoastaan kertakäyttöön. Käyttämättä jäänyt liuos tulee hävittää.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer PFE Finland Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

22227

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.11.2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.05.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.3.2018