

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Piperacillin/Tazobactam Sandoz 4000 mg/500 mg, infusioonilahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal või pudel sisaldab 4 g piperatsilliini (piperatsilliinnaatriumina) ja 0,5 g tasobaktaami (tasobaktaamnaatriumina).

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks viaal või pudel sisaldab 9,44 mmol (217 mg) naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse pulber.

Valge kuni kahvatu-valge pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Piperacillin/Tazobactam Sandoz on näidustatud järgmiste infektsioonide raviks täiskasvanutel ja üle 2-aastastel lastel (vt lõigud 4.2 ja 5.1):

Täiskasvanud ja noorukid

- Raske pneumoonia, sh haiglatekkene ja ventilaatorpneumoonia
- Kuseteede tüsistunud infektsioonid (sh püelonefriit)
- Kõhuõõne tüsistunud infektsioonid
- Naha ja pehmete kudede tüsistunud infektsioonid (sh diabeetilised jalainfektsioonid).

Patsientide raviks, kellel esineb või arvatakse, et esineb baktereemia seoses ükskõik millise eelpool nimetatud infektsiooniga.

Piperacillin/Tazobactam Sandozt kasutatakse neutropeeniaga patsientide raviks, kelle palaviku põhjuseks peetakse bakteriaalset infektsiooni.

Lapsed vanuses 2...12 aastat

- Kõhuõõne tüsistunud infektsioonid.

Piperacillin/Tazobactam Sandozt kasutatakse neutropeeniaga laste raviks, kui palaviku põhjuseks peetakse bakteriaalset infektsiooni.

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Piperacillin/Tazobactam Sandoze annus ja manustamise sagedus sõltub infektsiooni raskusest ja lokaliseerimisest ning oletatavatest patogeenidest.

Täiskasvanud ja noorukid

Infektsioonid

Tavaline annus on 4 g piperatsilliini/0,5 g tasobaktaami iga 8 tunni järel.

Soovitav annus nosokomiaalse kopsupõletiku ja bakteriaalsete infektsioonide puhul neutropeeniaga patsientidel on 4 g piperatsilliini/0,5 g tasobaktaami iga 6 tunni järel. See raviskeem võib olla rakendatav ka teiste näidustatud infektsioonidega patsientide raviks, kui need on eriti rasked.

Järgmises tabelis on kokkuvõtlikult esitatud ravimi manustamise sagedus ja soovitatav annus täiskasvanud ja noorukieas patsientidele vastavalt näidustusele või seisundile:

Ravi sagedus	Piperacillin/Tazobactam Sandoz 4000 mg/500 mg
Iga 6 tunni järel	Raske kopsupõletik
	Neutropeeniaga täiskasvanud patsiendid, kelle puhul on kahtlus, et palavik on põhjustatud bakteriaalsest infektsioonist
Iga 8 tunni järel	Kuseteede tüsistunud infektsioonid (sh püelonefriit)
	Kõhuõõne tüsistunud infektsioonid
	Naha ja pehmete kudede infektsioonid (sh diabeetilised jalainfektsioonid)

Neerukahjustusega patsiendid

Intravenooset annust tuleb kohandada vastavalt neerukahjustuse tegelikule raskusastmele järgmiselt (iga patsienti tuleb hoolikalt jälgida aine toksilisuse suhtes; sellest tulenevalt tuleb vastavalt kohandada ravimi annust ja manustamisintervalli):

Kreatiiniini kliirens (ml/min)	Piperacillin/Tazobactam Sandoz 4000 mg / 500 mg (soovitatav annus)
> 40	Annuse kohandamine ei ole vajalik
20...40	Soovitatav maksimaalne annus: 4 g/0,5 g iga 8 tunni järel
< 20	Soovitatav maksimaalne annus: 4 g/0,5 g iga 12 tunni järel

Hemodialüüsi saavatele patsientidele tuleb manustada pärast iga dialüüsiperioodi üks täiendav piperatsilliini/tasobaktaami 2 g/0,25 g annus, sest hemodialüüsil eraldub 4 tunniga 30...50% piperatsilliinist.

Maksakahjustusega patsiendid

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel, kellel on neerufunktsioon normaalne või kreatiiniini kliirensi väärtused üle 40 ml/min, ei ole annuse kohandamine vajalik.

Lapsed (2...12-aastased)

Infektsioonid

Järgmises tabelis on esitatud kokkuvõtlikult ravimi manustamise sagedus ja annus kehamaassi järgi 2...12-aastastel lapsipatsientidel vastavalt näidustusele või seisundile:

Annus kehamassi ja ravimi manustamise sageduse järgi	Näidustus/seisund
80 mg piperatsilliini / 10 mg tasobaktaami kehamassi 1 kg kohta iga 6 tunni järel	Neutropeeniaga lapsed, kelle puhul on kahtlus, et palavik on põhjustatud bakteriaalsetest infektsioonidest*
100 mg piperatsilliini / 12,5 mg tasobaktaami kehamassi 1 kg kohta iga 8 tunni järel	Kõhuõõne tüsistunud infektsioonid*

*Mitte ületada maksimaalset 4 g / 0,5 g annust 30 minuti jooksul.

Neerukahjustusega patsiendid

Intravenooset annust tuleb kohandada vastavalt neerukahjustuse tegelikule raskusastmele järgmiselt (iga patsienti tuleb hoolikalt jälgida aine toksilisuse suhtes; sellest tulenevalt tuleb kohandada ravimi annust ja manustamisintervalli):

Kreatiini kliirens (ml/min)	Piperacillin/Tazobactam Sandoz 4000 mg / 500 mg (soovitav annus)
> 50	Annuse kohandamine ei ole vajalik
≤ 50	70 mg piperatsilliini / 8,75 mg tasobaktaami/kg iga 8 tunni järel

Hemodialüüsi saavatele lastele tuleb manustada pärast iga dialüüsiseansi üks täiendav annus 40 mg piperatsilliini / 5 mg tasobaktaami/kg kohta.

Kasutamine alla 2-aastastel lastel

Piperacillin/Tazobactam Sandoze ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0...2 aastat ei ole tõestatud. Kontrollitud kliiniliste uuringute kohta andmed puuduvad.

Ravi kestus

Ravi tavaline kestus enamiku infektsioonide puhul on vahemikus 5...14 päeva. Ravikuuri pikkuse määramisel tuleb siiski juhinduda infektsiooni raskusest, patogeeni(de)st ja patsiendi kliinilisest ja bakterioloogilisest paranemisest.

Manustamisviis

Piperacillin/Tazobactam Sandoz 4000 mg/500 mg manustatakse intravenoosse infusioonina (30 minuti jooksul).

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine(te) või mis tahes penitsilliinantibiootikumi suhtes.

Anamneesis raske äge allergiline reaktsioon mis tahes muude beetalaktaamide suhtes (nt tsefalosporiin, monobaktaam või karbapeneem).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Piperatsilliini/tasobaktaami valimisel konkreetse patsiendi raviks tuleb võtta arvesse laia toimespektriga poolsünteetilise penitsilliini kasutamise sobivust selliste tegurite põhjal nagu infektsiooni raskus ja resistentsus teiste sobivate antibakteriaalsete ainete suhtes.

Enne ravi alustamist Piperacillin/Tazobactam Sandozega tuleb põhjalikult uurida patsiendi varasemaid ülitundlikkusreaktsioone penitsilliinide, muude beetalaktaamide (nt tsefalosporiin, monobaktaam või karbapeneem) ja teiste allergeenide suhtes. Penitsilliinide, sh piperatsilliini/tasobaktaami kasutamisel on patsientidel esinenud tõsiseid ja vahetevahel surmaga lõppenud ülitundlikkusreaktsioone (anafülaktilised/anafülaktoidsed reaktsioonid [sh šokk]). Neid reaktsioone esineb tõenäolisemalt isikutel, kellel on esinenud tundlikkust mitme allergeeni suhtes. Tõsiste ülitundlikkusreaktsioonide korral tuleb antibiootikumi kasutamine katkestada ning võib osutada vajalikuks epinefriini manustamine ja teiste erakorraliste meetmete rakendamine.

Piperatsilliin/tasobaktaami kombinatsioon võib põhjustada raskeid nahareaktsioone, nagu Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, ravimreaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ning äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (vt lõik 4.8). Kui patsientidel tekib nahalööve, tuleb neid hoolikalt jälgida ja kahjustuse süvenemisel lõpetada piperatsilliini/tasobaktaami kasutamine.

Antibiootikumide poolt põhjustatud pseudomembranoosne koliit võib avalduda raske püsiva kõhulahtisusena, mis võib olla eluohtlik. Pseudomembranoosse koliidi sümptomid võivad tekkida antibakteriaalse ravi ajal või pärast seda. Neil juhtudel tuleb Piperacillin/Tazobactam Sandoze kasutamine katkestada.

Ravi tulemusena Piperacillin/Tazobactam Sandozega võivad kujuneda välja resistentsed organismid, mis võivad põhjustada superinfektsioone.

Mõnel beetalaktaamantibiootikume kasutanud patsiendil on tekkinud veritsus. Neid reaktsioone on mõnikord seostatud kõrvalekalletega hüübimistestides, nt hüübimisaja, trombotsüütide agregatsiooni ja protrombiiniaja osas ning nende tekkimine on tõenäolisem neerupuudulikkusega patsientidel. Veritsemisnähtude tekkimisel tuleb ravi antibiootikumiga katkestada ja alustada sobivat ravi.

Tekkida võib leukopeenia ja neutropeenia, eriti pikaajalise ravi ajal; seetõttu tuleb perioodiliselt hinnata hematopoetilist funktsiooni.

Nagu teistegi penitsilliinidega ravimisel võib suurte annuste manustamisel tekkida neuroloogilisi tüsistusi, mis avalduvad krampidena, eriti neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel.

Piperacillin/Tazobactam Sandoz 4000 mg/500 mg

See ravim sisaldab ühe viaali või pudeli kohta 217 mg naatriumi. See võrdub 11%-ga 2 grammist, mis on WHO soovitude järgi maksimaalne ööpäevane tarbitav naatriumi kogus täiskasvanul.

Patsientidel, kellel on väike kaaliumireserv või kes kasutavad samal ajal ravimeid, mis võivad kaaliumisisaldust vähendada, võib tekkida hüpokaleemia ning nendel patsientidel soovitatakse perioodiliselt kontrollida elektrolüütide taset.

Neerukahjustus

Võimaliku nefrotoksilisuse tõttu (vt lõik 4.8) tuleb piperatsilliini/tasobaktaami kombinatsiooni neerufunktsiooni kahjustusega või dialüüsi saavatel patsientidel kasutada ettevaatusega.

Intravenoossed annused ja manustamise intervallid tuleb kohandada neerufunktsiooni kahjustuse astmega (vt lõik 4.2).

Suure mitmekesuselise randomiseeritud kontrollitud uuringu, kus hinnati glomerulaarfiltratsiooni kiirust (GFR) pärast sagedamini kasutatavate antibiootikumide manustamist kriitiliselt haigetele patsientidele, andmete sekundaarne analüüs näitas, et piperatsilliini/tasobaktaami kombinatsiooni kasutamine on seotud väiksema pöörduva GFR-i kiiruse paranemisega kui teiste antibiootikumide puhul. Selle sekundaarse analüüsiga järeldati, et neerude aeglustunud taastumine nendel patsientidel oli põhjustatud piperatsilliin/tasobaktaami kombinatsioonist.

Piperatsilliini/tasobaktaami ja vankomütsiini kombinatsiooni kasutamine võib olla seotud ägeda neerukahjustuse suurema esinemissagedusega (vt lõik 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Mittedepolariseerivad lihasrelaksandid

Piperatsilliini kasutamine samaaegselt vekurooniumiga on aidanud kaasa vekurooniumi neuromuskulaarse blokaadi pikenemisele. Nende sarnase toimemehhanismi tõttu võib piperatsilliin pikendada mittedepolariseeriva lihasrelaksandi tekitatud neuromuskulaarset blokaadi.

Suukaudsed antikoagulandid

Samaaegsel manustamisel hepariini, suukaudsete antikoagulantide ja muude ravimitega, mis võivad mõjutada vere hüübimissüsteemi, sealhulgas trombotsüütide funktsiooni, tuleb teha vastavaid hüübimisteste sagedamini ja näitajaid regulaarselt jälgida.

Metotreksaat

Piperatsilliin võib vähendada metotreksaadi eritumist; seetõttu tuleb toksilisuse vältimiseks jälgida patsiendil metotreksaadi sisaldust seerumis.

Probenetsiid

Nagu teistegi penitsilliinide puhul, pikeneb probenetsiidi samaaegsel manustamisel piperatsilliini/tasobaktaamiga piperatsilliini ja tasobaktaami poolväärtusaeg ja väheneb nende renaalne kliirens; mõlema aine maksimaalseid kontsentratsioone vereplasmas see siiski ei mõjuta.

Aminoglükosiidid

Piperatsilliini kasutamine monoterapiiana või koos tasobaktaamiga ei põhjustanud olulisi muutusi tobramütsiini farmakokineetikas normaalse neerufunktsiooniga ega kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel. Tobramütsiini manustamine ei mõjutanud oluliselt piperatsilliini, tasobaktaami ega M1 metaboliidi farmakokineetikat.

Tobramütsiini ja gentamütsiini inaktiveerumist piperatsilliini toimel on tõestatud neerufunktsiooni raske kahjustusega patsientidel.

Teavet piperatsilliini/tasobaktaami manustamise kohta koos aminoglükosiididega vt lõigud 6.2 ja 6.6.

Vankomütsiin

Uuringutes on tuvastatud ägeda neerukahjustuse suuremat esinemissagedust patsientidel, kellele manustati samal ajal piperatsilliini/tasobaktaami kombinatsiooni ja vankomütsiini võrreldes ainult vankomütsiini saanud patsientidega (vt lõik 4.4). Mõned nendest uuringutest on näidanud, et koostoime on vankomütsiini annusest sõltuv. Farmakokineetilisi koostoimeid piperatsilliini/tasobaktaami ja vankomütsiini vahel ei ole täheldatud.

Toime laboratoorsetele analüüsidele

Nagu teistegi penitsilliinide puhul võib mitteensümaatiliste meetodite kasutamine uriini glükoosi sisalduse mõõtmiseks anda valepositiivseid tulemusi. Seetõttu on Piperacillin/Tazobactam Sandoze kasutamisel raviks nõutav uriini glükoosi sisalduse mõõtmine ensümaatilise meetodiga.

Mitmed keemilised mõõtmismeetodid uriini valgusisalduse määramiseks võivad anda valepositiivseid tulemusi. Valgusisalduse mõõtmist testribadega see ei mõjuta.

Otsene Coombsi test võib olla positiivne.

Ettevõtte Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus*'e EIA testid võivad anda Piperacillin/Tazobactam Sandozt kasutavatel patsientidel valepositiivseid tulemusi. Ettevõtte Bio-Rad

Laboratories *Platelia Aspergillus*'e EIA testi puhul on esinenud ristreaktsioone muude polüsahhariidide ja polüfuranoosidega peale *Aspergillus*'e.

Eespool loetletud testide positiivseid tulemusi Piperacillin/Tazobactam Sandozt kasutavatel patsientidel tuleb kinnitada muude diagnostiliste meetoditega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Piperacillin/Tazobactam Sandoze kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet arengule, kuid mitte teratogeensust emasloomale toksilistes annustes (vt lõik 5.3).

Piperatsilliin ja tasobaktaam läbivad platsentat. Piperatsilliini/tasobaktaami tuleb raseduse ajal kasutada ainult kindla näidustuse korral, st ainult juhul, kui eeldatav kasu kaalub üles võimalikud riskid rasedale ja lootele.

Imetamine

Piperatsilliin eritub inimese rinnapiima väikeses koguses, tasobaktaami kontsentratsioon inimese rinnapiimas ei ole uuritud. Imetavaid naisi võib ravida vaid juhul, kui ravi eeldatav kasu kaalub üles sellega seotud võimalikud ohud naisele ja lapsele.

Fertiilsus

Rottide fertiilsusuuring ei näidanud toimet fertiilsusele ega paaritumisele pärast tasobaktaami või piperatsilliini/tasobaktaami kombinatsiooni intraperitoneaalset manustamist (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid tehtud.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime on kõhulahtisus (esineb ühel patsiendil 10-st). Kõige raskematest kõrvaltoimetest esineb pseudomembranooset koliiti ja toksilist epidermaalset nekrolüüsi 1...10 patsiendil 10 000-st. Pantsütopeenia, anafülaktilise šoki ja Stevensi-Johnsoni sündroomi esinemissagedust ei saa olemasolevate andmete alusel hinnata.

Järgmises tabelis on kõrvaltoimed loetletud organsüsteemi klasside ja MedDRA eelistatavate terminite järgi. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Väga sage ≥ 1/10	Sage ≥ 1/100 kuni < 1/10	Aeg-ajalt ≥ 1/1000 kuni < 1/100	Harv ≥ 1/10 000 kuni < 1/1000	Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid		<i>Candida</i> superinfektsioon*		Pseudomembranoosne koliit	
Vere ja lümfisüsteemi häired		trombotsütopeenia, aneemia*	leukopeenia	agranulotsütoos	pantsütopeenia*, neutropeenia, hemolüütiline

Organsüsteemi klass	Väga sage ≥ 1/10	Sage ≥ 1/100 kuni < 1/10	Aeg-ajalt ≥ 1/1000 kuni < 1/100	Harv ≥ 1/10 000 kuni < 1/1000	Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
					aneemia, eosinofiilia*, trombotsütoos*
Immuunsüsteemi häired					anafülaktoidne šokk*, anafülaktiline šokk*, anafülaktoidsed reaktsioonid*, anafülaktilised reaktsioonid*, ülitundlikkus*
Ainevahetus- ja toitumishäired			hüpokaleemia		
Psühhiaatrilised häired		unetus			
Närvisüsteemi häired		peavalu			
Vaskulaarsed häired			hüpotensioon, flebiit, tromboflebiit, õhetus		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				ninaverejooks	eosinofiilne pneumoonia
Seedetrakti häired	kõhulahtisus	kõhuvalu, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus, düspepsia		stomatiit	
Maksa ja sapiteede häired					hepatiit*, ikterus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		lööve, sügelus	multiformne erüteem*, urtikaaria, makulopapuloosne lööve*	toksiline epidermaalne nekrolüüs*	Stevensi-Johnsoni sündroom*, ekfoliatiivne dermatiit, ravimreaktsioonid eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS)*, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP)*, bulloosne dermatiit, purpur

Organsüsteemi klass	Väga sage ≥ 1/10	Sage ≥ 1/100 kuni < 1/10	Aeg-ajalt ≥ 1/1000 kuni < 1/100	Harv ≥ 1/10 000 kuni < 1/1000	Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Lihaskoe kahjustused			liigesvalu, lihaskoe kahjustused		
Neerude ja kuseteede häired					neerupuudulikkus, tubulointerstit-siaalne nefriit*
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		palavik, reaktsioonid süstekohal	külmavärinad		
Uuringud		alaniinamino-transferaasi aktiivsuse tõus, aspartaatamino transferaasi aktiivsuse tõus, üldvalgu sisalduse vähenemine, albumiini sisalduse vähenemine veres, positiivne otsene Coombsi test, kreatiniini sisalduse suurenemine veres, aluselise fosfataasi aktiivsuse tõus veres, urea sisalduse suurenemine veres, aktiveeritud osalise tromboplastiini aja pikenemine	vere glükoosisisalduse vähenemine, suurenenud bilirubiini sisaldus veres, pikenenud protrombiinigaeg		pikenenud veritsusaeg, gammaglutamüül-transferaasi aktiivsuse tõus

* Turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed

Piperatsilliinraviga on seostatud palaviku ja lööbe sagenemist tsüstilise fibroosiga patsientidel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Turustamisjärgsel on teatatud piperatsilliini/tasobaktaami üleannustamisest. Enamusel juhtudest kirjeldati iiveldust, oksendamist ja kõhulahtisust, mida on kirjeldatud ka tavaliste soovituslike annuste puhul. Kui veeniseselt manustada ettenähtust suuremaid annuseid, võivad patsiendil tekkida neuromuskulaarne erutuvus või krambid (seda eelkõige neerupuudulikkuse korral).

Ravi

Üleannustamise korral tuleb ravi piperatsilliini/tasobaktaamiga katkestada. Spetsiaalset antidooti ei ole teada.

Ravi on toetav ning sümptomaatiline, lähtudes patsiendi kliinilisest seisundist.

Piperatsilliini või tasobaktaami liigset sisaldust plasmas saab vähendada hemodialüüsi teel (vt lõik 4.4).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: infektsioonivastased ained süsteemseks kasutamiseks, beetalaktaamantibiootikumid, penitsilliinid, penitsilliinide kombinatsioonid, k.a beetalaktamaasi inhibiitorid, ATC-kood: J01CR05

Toimemehhanism

Piperatsilliin kui laia toimespektriga poolsünteetiline penitsilliin avaldab bakteritsiidset toimet nii rakuseina kui ka -vaheseina inhibeerimise teel.

Tasobaktaam kui penitsilliinile struktuurilt lähedane beetalaktaam inhibeerib paljusid beetalaktamaase, mis põhjustavad sageli resistentsust penitsilliinide ja tsefalosporiinide suhtes, kuid ei pärsi AmpC-ensüüme ega metallobeetalaktamaase. Tasobaktaam laiendab piperatsilliini antibiootilist toimespektrit paljudele beetalaktamaasi tootvatele bakteritele, mis on omandanud resistentsuse piperatsilliini monoterapiale.

Farmakokineetiliste/farmakodünaamiliste omaduste suhe

Aega, mil piperatsilliini kontsentratsioon ületab MIK väärtuse ($T > MIK$) loetakse põhiliseks piperatsilliini efektiivsust määravaks farmakodünaamiliseks omaduseks.

Resistentsuse mehhanism

Kaks põhilist resistentsuse mehhanismi piperatsilliini/tasobaktaami suhtes on järgmised:

- Piperatsilliinkomponendi inaktiveerimine nende beetalaktamaaside poolt, mida tasobaktaam ei inhibeerib: molekuliklassidesse B, C ja D kuuluvad beetalaktamaasid. Peale selle ei kaitse tasobaktaam laiendatud toimespektriga beetalaktamaaside (ESBL – *extended-spectrum beta-lactamases*) vastu, mis kuuluvad molekuliklasside A ja D ensüümgruppidesse.
- Penitsilliiniga seonduvate valkude (PBP – *penicillin-binding protein*) muutused, mille tulemusena väheneb piperatsilliini afiinsus molekulaarse sihtmärgi suhtes bakterites.

Lisaks võivad bakterite membraanide resistentsus või mitme ravimi väljavoolupumba ekspressiooni muutused põhjustada või soodustada bakterite, eelkõige gramnegatiivsete bakterite resistentsust piperatsilliini/tasobaktaami suhtes.

Murdepunktid

Piperatsilliini/tasobaktaami EUCAST-i MIK kliinilised murdepunktid (versioon 7.1, 10.03.2017)

Patogeen	MIK murdepunkt (mg/l)	
	S ≤	R >
<i>Enterobacteriaceae</i>	8 ¹	16 ¹
<i>Pseudomonas</i> spp. ²	16 ¹	16 ¹
<i>Acinetobacter</i> spp.	IE	IE
<i>Staphylococcus</i> spp.	Märkus ^{3, 4}	Märkus ^{3, 4}
<i>Enterococcus</i> spp. ⁵	Märkus ⁵	Märkus ⁵
<i>Streptococcus</i> , rühmad A, B, C ja G ⁶	Märkus ⁷	Märkus ⁷
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Märkus ^{8,9}	Märkus ^{8,9}
<i>Viridans</i> 'i rühma streptokokid	Märkus ¹⁰	Märkus ¹⁰
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹¹	Märkus ¹²	Märkus ¹²
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Märkus ¹²	Märkus ¹²
Grampositiivsed anaeroobid, v.a <i>Clostridium difficile</i>	8 ¹	16 ¹
Gramnegatiivsed anaeroobid	8 ¹	16 ¹
FK/FD (liigiga mitteseotud) murdepunktid	4 ¹	16 ¹

¹ Tundlikkuse testimise eesmärgil on tasobaktaami kontsentratsioon fikseeritud 4 mg/l juures.

² Murdepunktid põhinevad suurte annustega ravil (koos tasobaktaamiga või ilma, 4 g x 4).

³ Enamik stafülokokke toodab penitsillinaasi, mistõttu need on resistentsed bensüülpenitsilliini, fenoksümetüülpenitsilliini, ampitsilliini, amoksitsilliini, piperatsilliini ja tikartsilliini suhtes. Kui stafülokokid osutuvad testimisel tundlikuks bensüülpenitsilliini ja tsefoksiini suhtes, võib neid nimetada ülalloetletud ainete suhtes tundlikeks. Suukaudsete ravimvormide, eriti fenoksümetüülpenitsilliini efektiivsus ei ole kindel. Isolaadid, mis testimisel osutuvad bensüülpenitsilliini suhtes resistentseks, kuid tsefoksitiini suhtes tundlikuks, on tundlikud β-laktamaasi inhibiitorite kombinatsioonide, isoksasolüülpenitsilliinide (oksatsilliin, kloksatsilliin, dikloksatsilliin ja flukloksatsilliin), naftsilliini ja paljude tsefalosporiinide suhtes. Tsefoksitiini suhtes resistentsed isolaadid on resistentsed kõigi beetalaktaampreparaatide suhtes peale tseftaroliini ja tseftobiprooli.

⁴ Ampitsilliini suhtes tundlik *S. saprophyticus* on *mecA*-negatiivne ning tundlik ampitsilliini, amoksitsilliini ja piperatsilliini (koos beetalaktamaasi inhibiitoriga või ilma) suhtes.

⁵ Ampitsilliinist võib tuletada tundlikkuse ampitsilliini, amoksitsilliini ja piperatsilliini (beetalaktamaasi inhibiitoriga ja ilma) suhtes.

⁶ A-, B-, C- ja G-rühma streptokokid ei tooda beetalaktamaasi. Beetalaktamaasi inhibiitori lisamine ei suurenda kliinilist kasu.

⁷ A-, B-, C- ja G-rühma streptokokkide penitsilliinitundlikkus on tuletatud tundlikkusest bensüülpenitsilliini suhtes, välja arvatud fenoksümetüülpenitsilliin ja isoksasolüülpenitsilliinid B-rühma streptokoki puhul.

⁸ Muude penitsilliinide kui bensüülpenitsilliini murdepunktid kehtivad ainult meningiiti mittepõhjustavate isolaatide kohta. Bensüülpenitsilliini suhtes täielikult tundlike (MIK ≤ 0,06 mg/l ja/või tundlik oksatsilliini disktesti järgi) isolaate võib nimetada tundlikeks beetalaktaampreparaatide suhtes, mille kliinilised murdepunktid on loetletud (sealhulgas need, mille juures on „Märkus“).

⁹ Tundlikkus on tuletatud ampitsilliini MIK väärtusest.

¹⁰ Bensüülpenitsilliini suhtes tundlike isolaatide tundlikkus on tuletatav bensüülpenitsilliinist või ampitsilliinist. Bensüülpenitsilliini suhtes resistentsete isolaatide tundlikkus on tuletatud ampitsilliinist.

- ¹¹ Murdepunktid põhinevad intravenoosel manustamisel.
¹² Tundlikkus on tuletatav amoksisilliini-klavulaanhapest.

„IE“ (ingl *insufficient evidence*) viitab, et tõendid selle kohta, et see organism või rühm on preparaadiga ravimiseks hea sihtmärk, on ebapiisavad. Võib nimetada MIK-d koos kommentaariga, kuid ilma S, I või R kategooriata.

Tundlikkus

Omandatud resistentsus võib valitud liikide puhul geograafiliselt ja ajas erineda, mistõttu on soovitatav järgida resistentsuse kohta kohalikku teavet, eriti raskete infektsioonide ravimisel. Kui kohalik resistentsus muudab ravimi kasulikkuse vähemalt teatavat liiki infektsioonide suhtes küsitavaks, võib vajaduse korral küsida abi ekspertidelt.

Asjakohaste liikide rühmad tundlikkuse järgi piperatsilliini/tasobaktaami suhtes

Tavaliselt tundlikud liigid

Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid

Enterococcus faecalis
Listeria monocytogenes
Staphylococcus aureus, metitsilliintundlik[£]
Staphylococcus'e liigid, koagulaasnegatiivne, metitsilliintundlik
Streptococcus pyogenes
B grupi streptokokid

Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid

Citrobacter koseri
Haemophilus influenza
Moraxella catarrhalis
Proteus mirabilis

Anaeroobsed grampositiivsed mikroorganismid

Clostridium spp.
Eubacterium spp.
Peptostreptococcus spp.

Anaeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid

Bacteroides fragilis grupp
Fusobacterium spp.
Porphyromonas spp.
Prevotella spp.

Liigid, mille puhul võib tekkida omandatud resistentsus

Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid

Enterococcus faecium^{+§}
Streptococcus pneumonia
Streptococcus viridans'i grupp

Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid

Acinetobacter baumannii[§]
Burkholderia cepacia
Citrobacter freundii
Enterobacter spp.
Escherichia coli
Klebsiella pneumonia
Morganella morganii
Proteus vulgaris
Providencia spp.
Pseudomonas aeruginosa
Serratia spp.

Algselt resistentsed organismid

Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid

Corynebacterium jeikeium

Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid

Legionella liigid

Stenotrophomonas maltophilia ^{+\$}

Muud mikroorganismid

Chlamydia pneumoniae

Mycoplasma pneumoniae

§ Liigid, millel on algselt vahepealne tundlikkus.

+ Liigid, mille puhul on ühe või enama EÜ piirkonna/riigi/regiooni puhul täheldatud resistentsuse kõrget taset (enam kui 50%).

£ Kõik metitsilliini suhtes resistentsed stafülokokid on resistentsed piperatsilliini/tasobaktaami suhtes.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Piperatsilliini ja tasobaktaami maksimaalsed kontsentratsioonid pärast 4 g / 0,5 g manustamist 30 minuti jooksul intravenoosse infusioonina on vastavalt 298 mikrogrammi/ml ja 34 mikrogrammi/ml.

Jaotumine

Nii piperatsilliini kui ka tasobaktaami seonduvad plasmavalkudega ligikaudu 30% ulatuses.

Piperatsilliini ega tasobaktaami seondumist valkudega teise ühendi sisaldumine ei mõjuta.

Tasobaktaami metaboliit seonduvad valkudega väga vähe.

Piperatsilliini/tasobaktaami jaotub ulatuslikult kudedes ja kehavedelikes, sealhulgas soole limaskestades, sapipõies, kopsudes, sapis ja luudes. Keskmised kontsentratsioonid kudedes moodustavad üldjuhul 50 kuni 100% plasmakontsentratsioonidest. Jaotumine ajukelmepõletikuta isikute tserebrospinaalvedelikkusse on vähene nagu teistegi penitsilliinide puhul.

Biotransformatsioon

Piperatsilliini metaboliseerub vähetähtsaks mikrobioloogiliselt aktiivseks desetiülmetaboliidiks.

Tasobaktaami metaboliseerub üheks mikrobioloogiliselt inaktiivseks metaboliidiks.

Eritumine

Piperatsilliini ja tasobaktaami eritatakse neerude kaudu glomerulaarfiltratsiooni ja tubulaarse sekretsiooni teel.

Piperatsilliini eritub kiiresti muutumatul kujul, kusjuures 68% manustatud kogusest eritub uriiniga.

Tasobaktaami ja tema metaboliidid erituvad neerude kaudu, kusjuures 80% manustatud annusest eritub muutumatul kujul ja ülejäänud osa ainsa metaboliidina. Piperatsilliini, tasobaktaami ja desetiülpiperatsilliini erituvad ka sapis.

Pärast piperatsilliini/tasobaktaami ühekordse või mitme annuse manustamist tervetele oli piperatsilliini ja tasobaktaami poolväärtusaeg plasmas vahemikus 0,7 kuni 1,2 tundi ning seda ei mõjutanud annuse suurus ega infusiooni kestus. Nii piperatsilliini kui ka tasobaktaami eliminatsiooni poolväärtusajad suurenesid renaalse kliirensi vähenedes.

Tasobaktaami ei muuda piperatsilliini farmakokineetikat olulisel määral. Piperatsilliini tundub aga vähendavat tasobaktaami eliminatsiooni.

Patsientide erirühmad

Piperatsilliini ja tasobaktaami poolväärtusaeg tõuseb maksatsirroosiga patsientidel võrreldes tervete isikutega vastavalt ligikaudu 25% ja 18%.

Piperatsilliini ja tasobaktaami poolväärtusajad kreatiini kliirensi vähenedes pikenevad. Poolväärtusaeg pikeneb võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega piperatsilliini puhul kaks ja tasobaktaami puhul neli korda, kui kreatiini kliirens on alla 20 ml/min.

Hemodialüüs eemaldab 30...50% piperatsilliinist/tasobaktaamist ning lisaks 5% tasobaktaami annusest eemaldatakse tasobaktaami metaboliidina. Peritoneaaldialüüs eemaldab vastavalt ligikaudu 6% ja 21% piperatsilliini/tasobaktaami annustest ning kuni 18% tasobaktaami annusest väljub tasobaktaami metaboliidina.

Lapsed

Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis oli hinnanguline kliirens 9 kuu kuni 12 aasta vanustel patsientidel võrreldav täiskasvanutega ning populatsiooni keskmine (SE) väärtus oli 5,64 (0,34) ml/min/kg. Piperatsilliini hinnanguline kliirens 2...9 kuu vanustel lastel moodustab 80% sellest väärtusest. Piperatsilliini keskmine (SE) jaotusruumala sellel populatsioonil on 0,243 (0,011) l/kg ning ei sõltu vanusest.

Eakad

Piperatsilliini ja tasobaktaami keskmised poolväärtusajad olid eakatel vastavalt 32% ja 55% pikemad kui noorematel uuringus osalejatel. See erinevus võib tuleneda vanusega seotud muutustest kreatiini kliirensis.

Rass

Aasia (n = 9) ja kaukaasia rassi (n = 9) tervete vabatahtlike puhul, kellele manustati ühekordse annusena 4 g / 0,5 g, piperatsilliini ega tasobaktaami farmakokineetikas erinevusi ei täheldatud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised tavauuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Piperatsilliini/tasobaktaami ei ole kartsinogeensuse suhtes uuritud.

Ühes fertiilsuse ja üldise reproduktsiooni uuringus rottidega tasobaktaami või piperatsilliini/tasobaktaami intraperitoneaalse manustamisega vähenes pesakondade suurus ning esines hilinenud luustumisega ja roiete varieerumisega loodete hulga suurenemisest samaaegselt emasloomal avalduva toksilisusega. F1-põlvkonna viljakust ja F2-põlvkonna embrüonaalset arengut see ei kahjustanud.

Hiierte ja rottide teratogeensuse uuringud tasobaktaami või piperatsilliini/tasobaktaami kombinatsiooni intravenoosse manustamisega näitasid rottide loote kaalu vähest vähenemist emasloomale toksiliste annuste korral, kuid ei näidanud teratogeenset toimet.

Pärast tasobaktaami või piperatsilliini/tasobaktaami kombinatsiooni intraperitoneaalset manustamist rottidele halvenes peri-/postnataalne areng (vähenes järglaste sünnikaal, suurenes surnult sündinute arv ja vastündinud poegade suremus) samaaegselt emasloomal avalduva toksilisusega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Puuduvad.

6.2 Sobimatus

Seda ravimit ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Seda ravimit ei tohi segada ega manustada koos aminoglükosiididega. Beetalaktaamantibiootikumide segamine aminoglükosiidiga *in vitro* võib põhjustada aminoglükosiidide olulise inaktivatsiooni.

Piperatsilliini/tasobaktaami ei tohi segada süstlas või infusioonipudelis teiste ainete, sest puuduvad sobivustestid.

Piperatsilliini/tasobaktaami tuleb manustada eraldi infusioonisüsteemis teistest ravimitest, kui ei ole sobivus kinnitatud.

Keemilise ebastabiilsuse tõttu ei tohi piperatsilliini/tasobaktaami manustada lahustega, mis sisaldavad ainult naatriumvesinikkarbonaati.

Ringer-laktaadi (Hartmann'i) lahus ei sobi kokku piperatsilliini/tasobaktaamiga.

Piperatsilliini/tasobaktaami ei tohi lisada veretoodetesse ega albumiini hüdrolüsaatidesse.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata kujul

2 aastat

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist (ja lahjendamist)

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 20...25 °C ja 48 tunni jooksul temperatuuril 2...8 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb kord avatud ravim kohe ära kasutada.

Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2...8 °C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine/lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Avamata viaalid

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

100 ml II tüüpi klaasist pudel, millel on halogeenitud butüülkummist kork ning alumiiniumkate äratõmmatava kaanekesega.

50 ml II tüüpi klaasist pudel, millel on halogeenitud butüülkummist kork ning alumiiniumkate äratõmmatava kaanekesega.

Pakendis on 1, 5, 10, 12 või 50 pudelit.

50 ml klaasiviaal (tüüp III), millel on halogeenitud butüülkummist kork ning alumiiniumkate äratõmmatava kaanekesega.

50 ml klaasiviaal (tüüp II), millel on halogeenitud butüülkummist kork ning alumiiniumkate äratõmmatava kaanekesega.

Pakendis on 1, 5, 10, 12 või 50 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Manustamiskõlblikuks muutmine ja lahjendamine tuleb teostada aseptilistes tingimustes. Lahust tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võimalike tahkete osakeste ja värvimuutuste suhtes.

Kasutada tohib ainult selget ja osakesteta lahust.

Intravenoosne kasutamine

Lahustage iga viaal allpool tabelis näidatud lahustikoguses, kasutades lahustamiseks sobivat lahustit. Keerutage kuni lahustumiseni. Pideval keerutamisel, lahustumine toimub üldiselt 3 minuti jooksul (käsitlemise kohta täpsemalt vt allpool).

Viaali sisu	Viaali lisatav lahustikogus*
2 g / 0,25 g (2 g piperatsilliini ja 0,25 g tasobaktaami)	10 ml
4 g / 0,5 g (4 g piperatsilliini ja 0,5 g tasobaktaami)	20 ml

*Lahustamiseks sobivad lahustid:

- süstevesi;
- 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstevees;
- 50 mg/ml (5%) glükoosi süstevees;
- 50 mg/ml (5%) glükoos 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahuses.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus tuleb viaalist süstlaga välja tõmmata. Lahustamisjuhiseid järgides vastab süstlaga viaalist väljatõmmatav kogus piperatsilliini ja tasobaktaami kogusele etiketil.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahust võib täiendavalt lahjendada soovitud mahuni (nt 50 ml-lt 150 ml-ni) ühega järgmistest kokkusobivatest lahustitest:

- 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstevees;
- 50 mg/ml (5%) glükoosi süstevees;
- dekstraan (40) 60 mg/ml (6%) 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahuses.

Sobimatuse kohta vt lõik 6.2.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

602608

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.09.2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26.05.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

aprill 2021