

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga viaal sisaldab piperatsilliini (naatriumisoolana) koguses, mis vastab 4 g-le ning tasobaktaami (naatriumisoolana) koguses, mis vastab 0,5 g-le.

Üks viaal Piperacillin/Tazobactam Sandoz 4000 mg/500 mg sisaldab 9,44 mmol (217 mg) naatriumi.

Pärast lahjendamist 20 ml lahendusvedelikuga on lahuses piperatsilliini 200 mg/ml ja tasobaktaami 25 mg/ml.

INN. *Piperacillinum, Tazobactamum*

### 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse pulber.

Valge kuni kahvatu-valge pulber.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Piperatsilliini ja tasobaktaami kombinatsioon 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.

Piperatsilliini ja tasobaktaami kombinatsiooni kasutatakse neutropeeniaga patsientide raviks, kelle palaviku põhjuseks peetakse bakteriaalset infektsiooni.

#### Lapsed vanuses 2...12 aastat

- Kõhuõõne tüsistunud infektsioonid.

Piperatsilliini ja tasobaktaami kombinatsiooni 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 Sandoz' e annus ja manustamise sagedus sõltub infektsiooni raskusest ja lokalisatsioonist 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)

#### *Neerufunktsiooni kahjustus*

Intravenoosset 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):

Kreatiniini 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.

#### *Maksafunktsiooni kahjustus*

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

#### *Annus eakatel patsientidel*

Eakatel patsientidel, kellel on neerufunktsioon normaalne või kreatiniini 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 kehamassi järgi 2...12-aastastel lapsel patsientidel 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.

#### Neerufunktsiooni kahjustus

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 (soovitatav 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 dialüüsideanssi üks täiendav annus 40 mg piperatsilliini/5 mg tasobaktaami/kg kohta.

#### Kasutamine alla 2-aastastel lastel

Piperacillin/Tazobactam Sandoz 4000mg/500mg ohutus ja efektiivsus 0...2-aastastel lastel 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 juhendada 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).

Manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või mis tahes muu penitsilliinantibiootikumi suhtes.

Anamneesis raske äge allergiline reaktsioon mistahes 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 Sandoz'ega 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.

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 Sandoz' e kasutamine katkestada.

Piperacillin/Tazobactam Sandoz-ravi tulemusena 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 protrombiinaja 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 hematopoeetilist funktsiooni.

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

Üks vial Piperacillin/Tazobactam Sandoz 4000 mg/500 mg sisaldab 9,44 mmol (217 mg) naatriumi. Seda peavad arvestama patsiendid, kes on piiratud naatriumisaldusega dieedil.

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

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

##### Mittedepolariseerivad lihasrelaksandid

Piperatsilliini kasutamine samaaegselt vekurooniumiga on aidanud kaasa vekurooniumi neuromuskulaarse blokaadi pikenedamisele. 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 taset 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 lõik 6.2.

#### Vankomütsiin

Farmakokineetilisi koostoimeid piperatsilliini/tasobaktaami ja vankomütsiini vahel ei ole täheldatud.

#### Toime laboratoorsetele analüüsidele

Nagu teistegi penitsilliinide puhul võib mitteensümaatiliste meetodite kasutamine uriini glükoositaseme mõõtmiseks anda valepositiivseid tulemusi. Seetõttu on Piperacillin/Tazobactam Sandoz' e kasutamisel raviks nõutav uriini glükoositaseme 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 piperatsilliini/tasobaktaami kasutataval 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 piperatsilliini/tasobaktaami kasutataval patsientidel tuleb kinnitada muude diagnostiliste meetoditega.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### **Rasedus**

Piperacillin/Tazobactam Sandoz' e 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 platsenta. 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 kontsentratsioone 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 käsitlemise võimele ei ole uuringuid tehtud.

## 4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed (esines 1...10 patsiendil 100-st) on olnud kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus ja nahalööve.

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

<b>Organsüsteem</b>	<b>Sage</b> (≥1/100 kuni <1/10)	<b>Aeg-ajalt</b> (≥1/1000 kuni <1/100)	<b>Harv</b> (≥1/10 000 kuni <1/1000)	<b>Väga harv</b> (<1/10 000)
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>		<i>Candida</i> superinfektsioon		
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>		Leukopeenia, neutropeenia, trombotsütopeenia	Aneemia, hemolüütiline aneemia, purpura, ninaverejooks, veritsusaja pikenemine, eosinofiilia	Agranulotsütoos, pantsütopeenia, aktiveeritud partsiaalse tromboplastiinaja pikenemine, protrombiinaja pikenemine, otsene Coombsi test positiivne, trombotsütoemia
<b>Immuunsüsteemi häired</b>		Ülitundlikkus	Anafülaktiline/ anafülaktoidne reaktsioon (sh šokk)	
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>				Hüpokaleemia, vere glükoositaseme langus, vere albumiinitaseme langus, vere üldvalgutaseme langus
<b>Närvisüsteemi häired</b>		Peavalu, unetus		
<b>Vaskulaarsed häired</b>		Hüpotensioon, tromboflebiit, flebiit	Nahaõhetus	
<b>Seedetrakti häired</b>	Kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus	Kollatõbi, stomatiit, kõhukinnisus, düspepsia	Pseudomembraanosne koliit, kõhuvalu	
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>		Alaniinamino-transferaasi taseme tõus, aspartaatamino-transferaasi taseme tõus	Hepatiit, vere bilirubiinitaseme tõus, vere alkaalse fosfataasi taseme tõus, gammaglutamüül-transferaasi taseme	

			tõus	
<b>Naha ja nahaaluskoe häired</b>	Nahalööve, sh maakulo-papuloosne lööve	Nõgestõbi, kihelus	Multiformne erüteem, bulloosne dermatiit, eksanteem	Toksiline epidermise nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>			Artralgia, müalgia	
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>		Veres kreatiniini taseme tõus	Neerupuudulikkus, tubulointerstit-siaalne nefriit	Veres uureataseme tõus
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>		Palavik, süstekoha reaktsioon	Külmavärinad	

Piperatsilliinraviga on seostatud palaviku ja lööbe sagenemist tsüstilise fibroosiga patsientidel.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid

Turuletulekujärgselt 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 krampid (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: Antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, 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 ( $T > \text{MIK}$ ) 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 inhibeerii: 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 kliinilised MIK piirväärtused (versioon 2.0, 01.01.2012).

Patogeen	MIK piirväärtus (mg/l)	
	T ≤	R >
<i>Enterobacteriaceae</i>	8 <sup>1</sup>	16 <sup>1</sup>
<i>Pseudomonas spp.</i> <sup>2</sup>	16 <sup>3</sup>	16 <sup>3</sup>
Grampositiivsed anaeroobid (v.a <i>Clostridium difficile</i> )	8 <sup>1</sup>	16 <sup>1</sup>
Gramnegatiivsed anaeroobid	8 <sup>1</sup>	16 <sup>1</sup>
Liikidega mitteseotud piirväärtused	4	16

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

<sup>2</sup>Piirväärtused põhinevad suurte annustega ravil (koos tasobaktaamiga või ilma selleta, 4 g x 4).

<sup>3</sup>Tundlikkuse testimise eesmärgil on beetalaktamaasi inhibiitori kontsentratsioon fikseeritud 4 mg/l juures.

<sup>4</sup>Piirväärtused kehtivad piperatsilliini-tasobaktaami annuse 4 g x 3 kohta.

### 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<sup>‡</sup>

*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*<sup>+</sup><sup>§</sup>  
*Streptococcus pneumonia*  
*Streptococcus viridans* 'i grupp

### Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid

*Acinetobacter baumannii*<sup>§</sup>  
*Burkholderia cepacia*  
*Citrobacter freundii*  
*Enterobacter spp.*  
*Escherichia coli*  
*Klebsiella pneumonia*  
*Morganella morganii*  
*Proteus vulgaris*  
*Providencia ssp*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Serratia spp.*

---

## **Algselt resistentsed organismid**

### Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid

*Corynebacterium jeikeium*

### Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid

*Legionella* liigid  
*Stenotrophomonas maltophilia*<sup>+</sup><sup>§</sup>

### Muud mikroorganismid

*Chlamydia pneumonia*  
*Mycoplasma pneumonia*

---

<sup>§</sup> Liigid, millel on algselt vahepealne tundlikkus.

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

<sup>£</sup> 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 piperatsilliin kui ka tasobaktaam seonduvad plasmavalkudega ligikaudu 30% ulatuses. Piperatsilliini ega tasobaktaami seondumist valkudega teise ühendi sisaldumine ei mõjuta. Tasobaktaami metaboliit seondub valkudega väga vähe.

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

### **Biotransformatsioon**

Piperatsilliin metaboliseerub vähetähtsaks mikrobioloogiliselt aktiivseks desetiülmetaboliidiks. Tasobaktaam metaboliseerub üheks mikrobioloogiliselt inaktiivseks metaboliidiks.

### **Eritumine**

Piperatsilliin ja tasobaktaam eritatakse neerude kaudu glomerulaarfiltratsiooni ja tubulaarse sekretsiooni teel.

Piperatsilliin eritub kiiresti muutumatul kujul, kusjuures 68% manustatud kogusest eritub uriiniga. Tasobaktaam ja tema metaboliidid erituvad neerude kaudu, kusjuures 80% manustatud annusest eritub muutumatul kujul ja ülejäänud osa ainsa metaboliidina. Piperatsilliin, tasobaktaam ja desetiülpiperatsilliin erituvad ka sapiga.

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.

Tasobaktaam ei muuda piperatsilliini farmakokineetikat olulisel määral. Piperatsilliin tundub aga vähendavat tasobaktaami eliminatsiooni.

### **Patsientide erigrupid**

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

Piperatsilliini ja tasobaktaami poolväärtusajad kreatiniini kliirensi vähenedes pikenevad. Poolväärtusaeg pikeneb võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega piperatsilliini puhul kaks ja tasobaktaami puhul neli korda, kui kreatiniini 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 patsiendid*

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

Hiirte 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 vastsündinud 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. Beetalaktaamantibootikumide segamine aminoglükosiidiga *in vitro* võib põhjustada aminoglükosiidide olulise inaktivatsiooni.

Piperatsilliini/tasobaktaami ei tohi segada süstlas või infusioonipudelis teiste ainetega, 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 kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine/lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

#### 6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Manustamiskõlblikuks muudetud/lahjendatud ravimi säilitamistingimused vt lõik 6.3.

#### 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

50 ml III tüüpi klaasviaal, mis on suletud 20 mm suuruse äratõmmatava kaanekesega.  
100 ml II tüüpi klaasist pudel, millel on halogeenitud butüülkummist kork ning alumiiniumkate punase 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:

- 0,9% (9 mg/ml) naatriumkloriidi süstelahus
- steriilne süstevesi <sup>(1)</sup>
- glükoos 5%

<sup>(1)</sup> Maksimaalne soovitatav steriilse süstevee kogus annuse kohta on 50 ml.

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

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

- 0,9% (9 mg/ml) naatriumkloriidi süstelahus
- glükoos 5%
- dekstraan 6% 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.  
Verovskova 57  
1000 Ljubljana  
Sloveenia

## **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**

**Ravimiametis kinnitatud** mais 2014