

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Piperacillin + Tazobactam / Generics 2 g/0,25 g, κόνις για διάλυμα προς έγχυση
Piperacillin + Tazobactam / Generics 4 g/0,5 g, κόνις για διάλυμα προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει πιπερακιλλίνη (ως μετά νατρίου άλας) ισοδύναμη με 2 g και ταζομπακτάμη (ως μετά νατρίου άλας) ισοδύναμη με 0,25 g.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει πιπερακιλλίνη (ως μετά νατρίου άλας) ισοδύναμη με 4 g και ταζομπακτάμη (ως μετά νατρίου άλας) ισοδύναμη με 0,5 g.

Κάθε φιαλίδιο Piperacillin + Tazobactam / Generics 2 g/0,25 g περιέχει 4,7 mmol (108 mg) νατρίου. Κάθε φιαλίδιο Piperacillin + Tazobactam / Generics 4 g/0,5 g περιέχει 9,4 mmol (216 mg) νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση
Λευκή προς υπόλευκη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ο συνδυασμός πιπερακιλλίνης / ταζομπακτάμης ενδείκνυται για τη θεραπεία των παρακάτω λοιμώξεων σε ενήλικες και σε παιδιά ηλικίας άνω των 2 ετών (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1):

Ενήλικες και έφηβοι

- Σοβαρή πνευμονία, συμπεριλαμβανομένης της νοσοκομειακής πνευμονίας και της πνευμονίας συνδεόμενης με τη χρήση αναπνευστήρα
- Επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (συμπεριλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας)
- Επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις
- Επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μοριών (συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων του διαβητικού ποδιού)

Θεραπεία ασθενών με βακτηριαμία που συμβαίνει σε συσχέτιση με, ή επί υποψίας συσχέτισης με, οποιαδήποτε από τις παραπάνω λοιμώξεις.

Ο συνδυασμός πιπερακιλλίνης / ταζομπακτάμης μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση των ουδετεροπενικών ασθενών με πυρετό επί υποψίας βακτηριακής λοίμωξης.

Παιδιά ηλικίας 2 έως 12 ετών

- Επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις

Ο συνδυασμός πιπερακιλλίνης / ταζομπακτάμης μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην

αντιμετώπιση των ουδετεροπενικών παιδιών με πυρετό επί υποψίας βακτηριακής λοίμωξης.

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν οι επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες για την κατάλληλη χρήση των αντιβακτηριακών παραγόντων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η δόση και η συχνότητα χορήγησης του συνδυασμού πιπερακιλλίνης / ταζομπακτάμης εξαρτάται από τη σοβαρότητα και την εντόπιση της λοίμωξης και των αναμενόμενων παθολογιών.

Ενήλικοι και έφηβοι ασθενείς

Λοιμώξεις

Η συνήθης δόση είναι 4 g πιπερακιλλίνη / 0,5 g ταζομπακτάμη χορηγούμενα κάθε 8 ώρες. Για νοσοκομειακή πνευμονία και βακτηριακές λοιμώξεις σε ουδετεροπενικούς ασθενείς, η συνιστώμενη δόση είναι 4 g πιπερακιλλίνη / 0,5 g ταζομπακτάμη χορηγούμενα κάθε 6 ώρες. Αυτό το δοσολογικό σχήμα μπορεί να εφαρμοστεί επίσης στη θεραπεία των ασθενών με άλλες ενδεδειγμένες λοιμώξεις, όταν αυτές είναι ιδιαίτερα σοβαρές.

Στον ακόλουθο πίνακα δίνονται περιληπτικά η συχνότητα χορήγησης και η συνιστώμενη δόση για ενήλικες και έφηβους ασθενείς ανά ένδειξη ή περίπτωση:

Συχνότητα χορήγησης	Πιπερακιλλίνη / ταζομπακτάμη 4 g / 0,5 g
Κάθε 6 ώρες	Σοβαρή πνευμονία
	Ουδετεροπενικοί ενήλικες με πυρετό επί υποψίας βακτηριακής λοίμωξης.
Κάθε 8 ώρες	Επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (συμπεριλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας)
	Επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις
	Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων του διαβητικού ποδιού)

Νεφρική δυσλειτουργία

Η ενδοφλέβια δόση πρέπει να ρυθμίζεται ανάλογα με το βαθμό έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας ως ακολούθως (κάθε ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για τυχόν σημεία τοξικότητας στη δραστική ουσία· η δόση του φαρμακευτικού προϊόντος και τα ενδιάμεσα διαστήματα θα πρέπει να προσαρμόζονται ανάλογα):

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)	Πιπερακιλλίνη / ταζομπακτάμη (συνιστώμενη δόση)
> 40	Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης
20-40	Συνιστώμενη μέγιστη δόση: 4 g / 0,5 g κάθε 8 ώρες
< 20	Συνιστώμενη μέγιστη δόση: 4 g / 0,5 g κάθε 12 ώρες

Για ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, θα πρέπει να χορηγείται μία επιπλέον δόση πιπερακιλλίνης / ταζομπακτάμης 2 g / 0,25 g μετά από κάθε συνεδρία αιμοκάθαρσης, επειδή με την αιμοκάθαρση απομακρύνεται το 30%-50% της πιπερακιλλίνης εντός 4 ωρών.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Δόση σε ηλικιωμένους ασθενείς

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή με τιμές κάθαρσης κρεατινίνης άνω των 40 ml/min.

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας 2-12 ετών)

Λοιμώξεις

Στον ακόλουθο πίνακα δίνεται περιληπτικά η συχνότητα χορήγησης και η δόση με βάση το σωματικό βάρος για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2-12 ετών ανά ένδειξη ή κατάσταση:

<u>Δόση με βάση το σωματικό βάρος και τη συχνότητα χορήγησης</u>	<u>Ένδειξη / κατάσταση</u>
80 mg Πιπερακιλλίνη / 10 mg Ταζομπακτάμη ανά kg σωματικού βάρους / κάθε 6 ώρες	Ουδετεροπενικά παιδιά με πυρετό επί υποψίας βακτηριακής λοίμωξης*
100 mg Πιπερακιλλίνη / 12,5 mg Ταζομπακτάμη ανά kg σωματικού βάρους / κάθε 8 ώρες	Επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις*

* Να μη γίνεται υπέρβαση του μέγιστου ορίου των 4 g / 0,5 g ανά δόση σε διάρκεια 30 λεπτών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η ενδοφλέβια δόση πρέπει να ρυθμίζεται ανάλογα με το βαθμό έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας ως ακολούθως (κάθε ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για τυχόν σημεία τοξικότητας στη δραστική ουσία· η δόση του φαρμακευτικού προϊόντος και τα ενδιάμεσα διαστήματα πρέπει να προσαρμόζονται ανάλογα):

<u>Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)</u>	<u>Πιπερακιλλίνη / ταζομπακτάμη (συνιστώμενη δόση)</u>
> 50	Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης.
≤ 50	70 mg πιπερακιλλίνη / 8,75 mg ταζομπακτάμη / kg κάθε 8 ώρες.

Για παιδιά που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, θα πρέπει να χορηγείται μία επιπλέον δόση 40 mg πιπερακιλλίνη / 5 mg ταζομπακτάμη / kg μετά από κάθε συνεδρία αιμοκάθαρσης.

Χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού πιπερακιλλίνης / ταζομπακτάμης στα παιδιά ηλικίας 0-2 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από ελεγχόμενες κλινικές μελέτες.

Διάρκεια της θεραπείας

Η συνήθης διάρκεια της θεραπείας για τις περισσότερες ενδείξεις κυμαίνεται από 5-14 ημέρες. Ωστόσο, η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να ρυθμίζεται σύμφωνα με τη βαρύτητα της λοίμωξης, το(α) παθογόνο(α) και την κλινική και μικροβιολογική ανταπόκριση του ασθενή.

Οδός χορήγησης

Το Piperacillin + Tazobactam / Generics 2 g / 0,25 g χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση (εντός 30 λεπτών).

Το Piperacillin + Tazobactam / Generics 4 g / 0,5 g χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση (εντός 30 λεπτών).

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και αραίωση του φαρμάκου πριν την χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες, σε οποιοδήποτε άλλο αντιβακτηριακό παράγοντα με βάση την πενικιλίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα, που αναφέρονται στον πίνακα 6,1. Ιστορικό οξέων σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων σε οποιοδήποτε άλλες β-λακταμικές δραστικές ουσίες (π.χ. κεφαλοσπορίνες, μονομακτάμες ή καρβαπενέμες).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Για την επιλογή του συνδυασμού πιπερακιλλίνης / ταζομπακτάμης στη θεραπεία ενός συγκεκριμένου ασθενούς πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η ορθολογική βάση της χρήσης μίας ευρέως φάσματος ημισυνθετικής πενικιλίνης με βάση παράγοντες όπως, η βαρύτητα της λοίμωξης και ο επιπολασμός της αντοχής σε άλλους κατάλληλους αντιβακτηριακούς παράγοντες.

Πριν την έναρξη της θεραπείας με συνδυασμό πιπερακιλλίνης / ταζομπακτάμης, θα πρέπει να γίνεται ενδελεχής έλεγχος όσον αφορά προηγούμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας στις πενικιλίνες, σε άλλο β-λακταμικό παράγοντα (π.χ. κεφαλοσπορίνες, μονομακτάμες ή καρβαπενέμες) και άλλα αλλεργιογόνα. Έχουν αναφερθεί σοβαρές και μερικές φορές θανατηφόρες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αναφυλακτικές/αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις [συμπεριλαμβανομένης της καταπληξίας]) σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με πενικιλίνες, συμπεριλαμβανομένης της πιπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης. Οι αντιδράσεις αυτές είναι πιθανό να παρατηρηθούν πιο συχνά σε άτομα με ιστορικό ευαισθησίας σε πολλαπλά αλλεργιογόνα. Σε σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας απαιτείται η διακοπή του αντιβιοτικού, και μπορεί να απαιτηθεί η χορήγηση επινεφρίνης και μέτρων εκτάκτου ανάγκης.

Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα οφειλόμενη σε αντιβιοτικό μπορεί να εκδηλώνεται με σοβαρή, επίμονη διάρροια, η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή. Η έναρξη των συμπτωμάτων της ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια ή μετά την αντιβακτηριακή θεραπεία. Σε αυτές τις περιπτώσεις, ο συνδυασμός πιπερακιλλίνης / ταζομπακτάμης, πρέπει να διακόπτεται.

Η θεραπεία με συνδυασμό πιπερακιλλίνης / ταζομπακτάμης μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση ανθεκτικών μικροοργανισμών, οι οποίοι θα μπορούσαν να προκαλέσουν επιλομώξεις.

Έχουν περιγραφεί αιμορραγικές εκδηλώσεις σε ορισμένους ασθενείς που λάμβαναν β-λακταμικά αντιβιοτικά. Αυτές οι αντιδράσεις έχουν συσχετισθεί σε μερικές περιπτώσεις με διαταραχές των δοκιμασιών πήξης, όπως ο χρόνος πήξης, η συγκόλληση των αιμοπεταλίων και ο χρόνος προθρομβίνης, είναι δε πιθανότερο να εμφανισθούν σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Στην περίπτωση που συμβούν αιμορραγικές εκδηλώσεις, θα πρέπει να διακοπεί η χρήση του αντιβιοτικού και να χορηγηθεί κατάλληλη θεραπεία.

Λευκοπενία και ουδετεροπενία μπορεί να εμφανισθούν, ειδικά κατά τη διάρκεια παρατεταμένης θεραπείας, επομένως, θα πρέπει να γίνεται περιοδικός έλεγχος της αιμοποιητικής λειτουργίας.

Όπως συμβαίνει με θεραπείες με άλλες πενικιλίνες, νευρολογικές επιπλοκές με τη μορφή σπασμών μπορεί να εμφανισθούν, όταν χορηγούνται υψηλές δόσεις, ιδίως σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία.

Κάθε φιαλίδιο Piperacillin + Tazobactam / Generics 2 g / 0,25 g περιέχει 4,7 mmol (108 mg) νάτριο.

Κάθε φιαλίδιο Piperacillin + Tazobactam / Generics 4 g / 0,50 g περιέχει 9,4 mmol (216 mg) νάτριο.

Το γεγονός αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς που βρίσκονται σε δίαιτα περιορισμένης πρόσληψης νατρίου.

Μπορεί να εμφανιστεί υποκαλιαιμία σε ασθενείς με χαμηλά αποθέματα καλίου ή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να μειώνουν τα επίπεδα καλίου. Στους ασθενείς αυτούς μπορεί να συνιστάται ο περιοδικός προσδιορισμός των ηλεκτρολυτών.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά

Η πιπερακιλλίνη όταν χορηγείται παράλληλα με βεκουρόνιο έχει ως επακόλουθο την παράταση του νευρομυϊκού αποκλεισμού που προκαλεί το βεκουρόνιο. Λόγω των παρόμοιων τρόπων δράσης, αναμένεται ότι ο νευρομυϊκός αποκλεισμός που προκαλείται από οποιοδήποτε μη αποπολωτικό μυοχαλαρωτικό θα μπορούσε να παραταθεί παρουσία της πιπερακιλλίνης.

Αντιπηκτικά από του στόματος

Κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ηπαρίνης, αντιπηκτικών από του στόματος και άλλων ουσιών που μπορεί να επηρεάζουν την πήξη του αίματος, συμπεριλαμβανομένης της λειτουργίας των θρομβοκυττάρων, οι απαραίτητες δοκιμασίες της πήξης πρέπει να πραγματοποιούνται πιο συχνά και να παρακολουθούνται τακτικά.

Μεθοτρεξάτη

Η πιπερακιλλίνη μπορεί να μειώσει την απέκκριση της μεθοτρεξάτης, επομένως, τα επίπεδα της μεθοτρεξάτης στον ορό πρέπει να παρακολουθούνται σε ασθενείς ώστε να αποφευχθεί η τοξικότητα λόγω της ουσίας.

Προβενεσίδη

Όπως και με τις άλλες πενικιλίνες, η ταυτόχρονη χορήγηση προβενεσίδης και πιπερακιλλίνης / ταζομπακτάμης επιφέρει επιμήκυνση του χρόνου ημιζωής και μείωση της νεφρικής κάθαρσης, τόσο για την πιπερακιλλίνη όσο και για την ταζομπακτάμη· ωστόσο, οι μέγιστες συγκεντρώσεις και των δύο ουσιών στο πλάσμα παραμένουν ανεπηρέαστες.

Αμινογλυκοσίδες

Η πιπερακιλλίνη, είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με ταζομπακτάμη, δεν προκάλεσε σημαντικές μεταβολές στην φαρμακοκινητική της τομπραμυκίνης σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική της πιπερακιλλίνης, της ταζομπακτάμης και του μεταβολίτη M1 επίσης δεν μεταβλήθηκε σημαντικά με χορήγηση τομπραμυκίνης. Έχει καταδειχθεί αδρανοποίηση της

τομπραμυκίνης και της γενταμικίνης από την πιπερακιλλίνη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Για πληροφορίες σχετικά με τη χορήγηση πιπερακιλλίνης / ταζομπακτάμης με αμινογλυκοσίδες παρακαλείσθε να ανατρέξετε στις παραγράφους 6.2 και 6.6.

Βανκομυκίνη

Δεν έχει παρατηρηθεί καμία φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της πιπερακιλλίνης / ταζομπακτάμης και της βανκομυκίνης.

Επιδράσεις σε εργαστηριακές εξετάσεις

Μη ενζυματικές μέθοδοι μέτρησης γλυκόζης στα ούρα μπορεί να οδηγήσουν σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα, όπως συμβαίνει με άλλες πενικιλίνες. Επομένως, απαιτείται η χρήση ενζυματικής μεθόδου μέτρησης γλυκόζης στα ούρα σε ασθενείς υπό θεραπεία με πιπερακιλλίνη / ταζομπακτάμη.

Ένας αριθμός χημικών μεθόδων μέτρησης της πρωτεΐνης στα ούρα μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Η μέτρηση της πρωτεΐνης με ράβδους εμβάπτισης δεν επηρεάζεται.

Η άμεση δοκιμασία Coombs μπορεί να είναι θετική.

Οι δοκιμασίες Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA μπορεί να οδηγήσουν σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα για ασθενείς που λαμβάνουν πιπερακιλλίνη / ταζομπακτάμη. Με τη μέθοδο Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA έχουν αναφερθεί διασταυρούμενες αντιδράσεις με μη ασπεργιλλικούς πολυσακχαρίτες και πολυφουρανόζες.

Θετικά αποτελέσματα για τις παραπάνω μεθόδους σε ασθενείς που λαμβάνουν πιπερακιλλίνη / ταζομπακτάμη πρέπει να επιβεβαιώνονται με άλλες διαγνωστικές μεθόδους.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν ή υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία από τη χρήση του συνδυασμού πιπερακιλλίνης / ταζομπακτάμης σε έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει τοξικότητα στην ανάπτυξη, αλλά χωρίς καμία απόδειξη τερατογένεσης σε δόσεις που είναι τοξικές για τη μητέρα (βλ. παράγραφο 5.3).

Η πιπερακιλλίνη και η ταζομπακτάμη διαπερνούν τον πλακούντα. Ο συνδυασμός πιπερακιλλίνης / ταζομπακτάμης πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν ενδείκνυται σαφώς, δηλαδή μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος είναι μεγαλύτερο από τους πιθανούς κινδύνους για την έγκυο και το έμβρυο.

Θηλασμός

Η πιπερακιλλίνη εκκρίνεται σε χαμηλές συγκεντρώσεις στο ανθρώπινο γάλα, ενώ οι συγκεντρώσεις της ταζομπακτάμης δεν έχουν μελετηθεί στο ανθρώπινο γάλα. Οι γυναίκες που θηλάζουν πρέπει να λαμβάνουν το φάρμακο, μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος είναι μεγαλύτερο από τους πιθανούς κινδύνους για τη γυναίκα και το παιδί.

Γονιμότητα

Μία μελέτη γονιμότητας σε αρουραίους δεν έδειξε κάποια επίδραση στη γονιμότητα και στη συνεύρεση έπειτα από ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση ταζομπακτάμης ή συνδυασμού πιπερακιλλίνης / ταζομπακτάμης (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνές αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (εμφανίζονται σε 1 έως 10 ασθενείς στους 100) ήταν διάρροια, έμετος, ναυτία και εξάνθημα.

Στον ακόλουθο πίνακα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναγράφονται ανά κατηγορία οργάνου συστήματος και βάσει προτιμώμενου όρου κατά MedDRA. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10	Όχι συχνές ≥ 1/1.000 έως < 1/100	Σπάνιες ≥ 1/10.000 έως < 1/1.000	Πολύ σπάνιες (< 1/10.000)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		καντινιασική επιλοίμωξη		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		λευκοπενία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία	αναιμία, αιμολυτική αναιμία πορφύρα, επίσταξη, παράταση του χρόνου αιμορραγίας, ηωσινοφιλία	ακοκκιοκυτταραιμία, πανκυτταροπενία, παράταση του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης, παράταση του χρόνου προθρομβίνης, άμεση δοκιμασία Coombs θετική, θρομβοκυττάρωση
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		υπερευαισθησία	αναφυλακτική/ αναφυλακτοειδής αντίδραση (συμπεριλαμβανομένης της καταπληξίας)	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης				υποκαλιαιμία, μειωμένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, μειωμένα επίπεδα λευκοματίνης στο αίμα, μειωμένα ολικά λευκώματα στο αίμα

Διαταραχές του νευρικού συστήματος		κεφαλαλγία, αϋπνία		
Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνές $\geq 1/100$ έως $< 1/10$	Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$	Σπάνιες $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$	Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)
Αγγειακές διαταραχές		υπόταση, θρομβοφλεβίτιδα, φλεβίτιδα	εξάνψεις	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	διάρροια, έμετος, ναυτία	ίκτερος, στοματίτιδα, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία	Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα, κοιλιακό άλγος	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση	ηπατίτιδα, αυξημένη χολερυθρίνη αίματος, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος, αυξημένη γάμμα-γλουταμυλτρανσφεράση	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	εξάνθημα, συμπεριλαμβανομένου του κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος	κνίδωση, κνησμός	πολύμορφο ερύθημα, πομφολυγώδης δερματίτιδα, εξάνθημα	τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens-Johnson
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			αρθραλγία, μυαλγία	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		αυξημένη κρεατινίνη στο αίμα	νεφρική ανεπάρκεια, διάμεση σωληναριακή νεφρίτιδα	αυξημένη ουρία στο αίμα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		πυρεξία, αντίδραση στο σημείο της ένεσης	ρίγη	

Η θεραπευτική αγωγή με την πιπερακιλλίνη έχει συσχετισθεί με αυξημένη επίπτωση πυρετού και εξανθήματος σε ασθενείς με κυστική ίνωση.

«Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας

κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στις: Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475, www.moh.phs.gov.cy/phs, Fax: + 357 22608649

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας με πιπερακιλλίνη / ταζομπακτάμη μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Η πλειονότητα των συμβάντων που παρατηρήθηκαν, συμπεριλαμβανομένων της ναυτίας, του έμετου και της διάρροιας, έχει αναφερθεί και με τη συνήθη συνιστώμενη δοσολογία. Εάν χορηγηθούν ενδοφλεβίως δόσεις υψηλότερες από τις συνιστώμενες, οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν νευρομυϊκή διέγερση ή σπασμούς (ειδικά σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας).

Θεραπεία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, η θεραπεία με πιπερακιλλίνη / ταζομπακτάμη πρέπει να διακόπτεται. Δεν είναι γνωστό κάποιο ειδικό αντίδοτο.

Η θεραπεία πρέπει να είναι υποστηρικτική και συμπτωματική, σύμφωνα με την κλινική εικόνα του ασθενή.

Οι υπερβολικές συγκεντρώσεις στον ορό, είτε της πιπερακιλλίνης είτε της ταζομπακτάμης, μπορεί να ελαττωθούν με αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 4.4).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιβακτηριακά για συστηματική χρήση, συνδυασμοί πενικιλινών, συμπεριλαμβανομένων αναστολέων β-λακταμασών.
Κωδικός ATC : J01CR05

Μηχανισμός δράσης

Η πιπερακιλλίνη, μία ευρέος φάσματος ημισυνθετική πενικιλίνη, ασκεί βακτηριοκτόνο δράση αναστέλλοντας τη σύνθεση τόσο της εγκάρσιας κυτταρικής μεμβράνης όσο και του κυτταρικού τοιχώματος.

Η ταζομπακτάμη, μία β-λακτάμη δομικά σχετιζόμενη με τις πενικιλίνες, είναι ένας αναστολέας πολλών β-λακταμασών, οι οποίες συνήθως επιφέρουν αντοχή των μικροβίων στις πενικιλίνες και τις κεφαλοσπορίνες, αλλά δεν αναστέλλει τα AmpC ένζυμα ή τις μέταλλο-β-λακταμάσες. Η ταζομπακτάμη επεκτείνει το αντιμικροβιακό φάσμα της πιπερακιλλίνης, έτσι ώστε αυτό να περιλαμβάνει πολλά βακτήρια που παράγουν β-λακταμάσες και έχουν αποκτήσει αντοχή στη μονοθεραπεία πιπερακιλλίνης.

Φαρμακοκινητική / Φαρμακοδυναμική συσχέτιση

Ο χρόνος άνωθεν της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (T>MIC) θεωρείται ότι είναι ο

κύριος φαρμακοδυναμικός παράγοντας προσδιορισμού της αποτελεσματικότητας της πιπερακιλλίνης.

Μηχανισμός αντοχής

Οι δύο κύριοι μηχανισμοί αντοχής στην πιπερακιλλίνη / ταζομπακτάμη είναι:

- Αδρανοποίηση του συστατικού της πιπερακιλλίνης από τις β-λακταμάσες που δεν αναστέλλονται από την ταζομπακτάμη: β-λακταμάσες των Μοριακών κατηγοριών B, C και D. Επίσης, η ταζομπακτάμη δεν παρέχει προστασία έναντι των β-λακταμασών ευρέος φάσματος (ESBLs) των Μοριακών κατηγοριών A και D.
- Μεταβολή των πενικιλινοδεσμευτικών πρωτεϊνών (penicillin-binding proteins, PBPs), η οποία προκαλεί μείωση της συγγένειας της πιπερακιλλίνης με το μοριακό στόχο στα βακτήρια.

Επιπρόσθετα, μεταβολές στην διαπερατότητα της μεμβράνης των βακτηρίων, όπως επίσης αντλίες εκροής πολλαπλών φαρμάκων, μπορεί να προκαλέσουν ή να συντελέσουν στην αντοχή των βακτηρίων στην πιπερακιλλίνη / ταζομπακτάμη, ειδικά των Gram-αρνητικών βακτηρίων.

Όρια αντοχής

Όρια κλινικής MIC κατά EUCAST για το συνδυασμό Πιπερακιλλίνης / Ταζομπακτάμης (2009-12-02, v 1). Για τις δοκιμασίες ευαισθησίας, η συγκέντρωση της ταζομπακτάμης ορίζεται ως 4 mg/l

Παθογόνο	Όρια αντοχής σχετιζόμενα με το είδος (S≤/R>)
Εντεροβακτηριοειδή	8/16
Ψευδομονάδα	16/16
Gram-αρνητικά και Gram-θετικά αναερόβια	8/16
Μη σχετιζόμενα με το είδος όρια αντοχής	4/16

Η ευαισθησία των στρεπτόκοκκων προκύπτει από την ευαισθησία στην πενικιλίνη.

Η ευαισθησία των σταφυλόκοκκων προκύπτει από την ευαισθησία στην οξακιλλίνη.

Ευαισθησία

Ο επιπολασμός της επίκτητης αντοχής μπορεί να ποικίλλει αναλόγως του γεωγραφικού τόπου και του χρόνου για επιλεγμένα είδη και είναι επιθυμητή η τοπική πληροφόρηση για την αντοχή, ειδικά όταν πρόκειται για θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων. Ανάλογα με την ένδειξη, θα πρέπει να αναζητείται η συμβουλή ειδικού όταν ο τοπικός επιπολασμός της αντοχής θέτει τη χρησιμότητα του παράγοντα υπό αμφισβήτηση, τουλάχιστον για ορισμένες κατηγορίες λοιμώξεων.

Ομαδοποίηση σχετικών ειδών σύμφωνα με την ευαισθησία στην πιπερακιλλίνη / ταζομπακτάμη
ΣΥΝΗΘΩΣ ΕΥΑΙΣΘΗΤΑ ΕΙΔΗ
<u>Αερόβιοι Gram-θετικοί μικροοργανισμοί</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , ευαίσθητος στη μεθικιλίνη ^f <i>Staphylococcus spp.</i> , αρνητικοί στην κοαγκουλάση, ευαίσθητοι στη μεθικιλίνη <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococci ομάδας B</i>

<u>Αερόβιοι Gram- αρνητικοί μικροοργανισμοί</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenza</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Αναερόβιοι Gram-θετικοί μικροοργανισμοί</u> <i>Clostridium spp.</i> <i>Eubacterium spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
<u>Αναερόβιοι Gram- αρνητικοί μικροοργανισμοί</u> <u>Ομάδα <i>Bacteroides fragilis</i></u> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Porphyromonas spp.</i> <i>Prevotella spp.</i>
ΕΙΔΗ ΓΙΑ ΤΑ ΟΠΟΙΑ Η ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΑΝΤΟΧΗ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΙ ΠΡΟΒΛΗΜΑ
<u>Αερόβιοι Gram-θετικοί μικροοργανισμοί</u> <i>Enterococcus faecium</i> ^{§,+} <i>Streptococcus pneumonia</i> <u>Ομάδα <i>Streptococcus viridans</i></u>
<u>Αερόβιοι Gram- αρνητικοί μικροοργανισμοί</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> [§] <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumonia</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia spp.</i>
ΕΝΔΟΓΕΝΩΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΙ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ
<u>Αερόβιοι Gram-θετικοί μικροοργανισμοί</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Αερόβιοι Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί</u> <i>Legionella spp.</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^{+,§}
<u>Άλλοι μικροοργανισμοί</u> <i>Chlamydophilia pneumonia</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i>
[§] Είδη που δείχνουν φυσική ενδιάμεση ευαισθησία. ⁺ Είδη στα οποία έχουν παρατηρηθεί μεγάλα ποσοστά αντοχής (περισσότερο από 50%) σε μία ή περισσότερες περιοχές/χώρες/γεωγραφικά τμήματα εντός της Ευρωπαϊκής Ένωσης. [‡] Όλοι οι ανθεκτικοί στη μεθικιλίνη σταφυλόκοκκοι είναι ανθεκτικοί και στην πιπερακιλλίνη / ταζομπακτάμη.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της πιπερακιλλίνης και της ταζομπακτάμης μετά από χορήγηση 4 g / 0,5 g σε διάστημα 30 λεπτών με ενδοφλέβια έγχυση είναι 298 µg/ml και 34 µg/ml αντίστοιχα.

Κατανομή

Τόσο η πιπερακιλλίνη όσο και η ταζομπακτάμη συνδέονται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό περίπου 30%. Η σύνδεση τόσο της πιπερακιλλίνης όσο και της ταζομπακτάμης με τις πρωτεΐνες δεν επηρεάζεται από την παρουσία της άλλης ουσίας. Η πρωτεϊνική σύνδεση με τον μεταβολίτη της ταζομπακτάμης είναι αμελητέα.

Η πιπερακιλλίνη / ταζομπακτάμη κατανέμεται ευρέως στους ιστούς και τα υγρά του σώματος, συμπεριλαμβανομένων του εντερικού βλεννογόνου, της χοληδόχου κύστης, των πνευμόνων, της χολής και των οστών. Ο μέσος όρος των συγκεντρώσεων στους ιστούς είναι γενικά 50% έως 100% αυτών στο πλάσμα. Η κατανομή εντός του εγκεφαλονωτιαίου υγρού είναι χαμηλή σε ασθενείς με μη φλεγμονώδεις μήνιγγες, όπως με άλλες πενικιλίνες.

Βιομετατροπή

Η πιπερακιλλίνη μεταβολίζεται σε έναν δευτερεύοντα μικροβιολογικά ενεργό αποαιθυλιωμένο μεταβολίτη. Η ταζομπακτάμη μεταβολίζεται σε έναν μεταβολίτη, ο οποίος έχει βρεθεί ότι είναι μικροβιολογικά ανενεργός.

Απέκκριση

Η πιπερακιλλίνη και ταζομπακτάμη απεκκρίνονται από τους νεφρούς με σπειραματική διήθηση και σωληναριακή απέκκριση.

Η πιπερακιλλίνη απεκκρίνεται ταχέως ως αμετάβλητη ουσία και το 68% της χορηγούμενης δόσης εμφανίζεται στα ούρα. Η ταζομπακτάμη και ο μεταβολίτης της αποβάλλονται κυρίως με νεφρική απέκκριση, με το 80% της χορηγούμενης δόσης να εμφανίζεται ως αμετάβλητη ουσία και το υπόλοιπο ως μεταβολίτης. Η πιπερακιλλίνη, η ταζομπακτάμη και η αποαιθυλιωμένη πιπερακιλλίνη εκκρίνονται επίσης στη χολή.

Μετά από χορήγηση μίας ή πολλαπλών δόσεων πιπερακιλλίνης / ταζομπακτάμης σε υγιείς εθελοντές ο χρόνος ημιζωής της πιπερακιλλίνης και της ταζομπακτάμης στο πλάσμα κυμάνθηκε από 0,7 έως 1,2 ώρες και δεν επηρεάστηκε από τη δόση ή από τη διάρκεια της έγχυσης.

Οι χρόνοι ημιζωής της απέκκρισης τόσο της πιπερακιλλίνης όσο και της ταζομπακτάμης αυξάνονται με τη μείωση της νεφρικής κάθαρσης.

Δεν παρουσιάστηκαν σημαντικές αλλαγές στην φαρμακοκινητική της πιπερακιλλίνης λόγω της ταζομπακτάμης. Η πιπερακιλλίνη φαίνεται ότι ελαττώνει ελαφρά την κάθαρση της ταζομπακτάμης.

Ειδικές πληθυσμιακές ομάδες

Σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, ο χρόνος ημιζωής της πιπερακιλλίνης και της ταζομπακτάμης αυξάνεται κατά περίπου 25% και 18% αντίστοιχα, σε σχέση με τους υγιείς εθελοντές.

Ο χρόνος ημιζωής της πιπερακιλλίνης και της ταζομπακτάμης αυξάνεται όταν μειώνεται η κάθαρση της κρεατινίνης. Σε σύγκριση με ασθενείς που έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία η αύξηση είναι διπλάσια και τετραπλάσια για την πιπερακιλλίνη και ταζομπακτάμη, αντίστοιχα, όταν η κάθαρση της κρεατινίνης είναι μικρότερη από 20 ml/min.

Με την αιμοδιάλυση απομακρύνεται το 30% έως 50% της πιπερακιλλίνης / ταζομπακτάμης, με ένα επιπρόσθετο 5% της δόσης της ταζομπακτάμης να απομακρύνεται ως μεταβολίτης της ταζομπακτάμης. Με την περιτοναϊκή κάθαρση απομακρύνεται περίπου το 6% και το 21%

των δόσεων της πιπερακιλλίνης και της ταζομπακτάμης αντίστοιχα, και έως το 18% της δόσης της ταζομπακτάμης απομακρύνεται ως μεταβολίτης της ταζομπακτάμης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μία φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού, η υπολογιζόμενη κάθαρση σε ασθενείς ηλικίας 9 μηνών έως 12 ετών ήταν συγκρίσιμη με αυτή των ενηλίκων, με έναν υπολογιζόμενο μέσο όρο 5,64 (0,34) ml/min/kg. Η εκτίμηση της κάθαρσης της πιπερακιλλίνης είναι 80% αυτής της τιμής για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2-9 μηνών. Ο μέσος όρος του όγκου κατανομής της πιπερακιλλίνης στον πληθυσμό είναι 0,243 (0,011) l/kg και είναι ανεξάρτητος από την ηλικία.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Ο μέσος όρος του χρόνου ημιζωής για την πιπερακιλλίνη και την ταζομπακτάμη ήταν μεγαλύτερος κατά 32% και 55%, αντίστοιχα, στους ηλικιωμένους σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς. Η διαφορά μπορεί να οφείλεται σε αλλαγές στην κάθαρση της κρεατινίνης σχετιζόμενες με την ηλικία.

Φυλή

Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη φαρμακοκινητική μεταξύ υγιών Ασιατών (n=9) και Καυκάσιων (n=9) εθελοντών, οι οποίοι έλαβαν άπαξ δόσεις 4 g / 0,5 g.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες δυναμικού καρκινογένεσης με το συνδυασμό πεπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης.

Μία μελέτη γονιμότητας και γενικής αναπαραγωγής σε αρουραίους με χρήση ενδοπεριτοναϊκής χορήγησης ταζομπακτάμης ή συνδυασμού πιπερακιλλίνης / ταζομπακτάμης ανέφερε μία μείωση στον αριθμό των γεννήσεων και μία αύξηση στα έμβρυα με καθυστέρηση της οστεοποίησης και μεταβολές των πλευρών, ταυτόχρονα με μητρική τοξικότητα. Η γονιμότητα της γενιάς F1 και η εμβρυονική ανάπτυξη της γενιάς F2 δεν επηρεάστηκαν.

Μελέτες τερατογένεσης με χρήση ενδοφλέβιας χορήγησης ταζομπακτάμης ή του συνδυασμού πιπερακιλλίνης / ταζομπακτάμης σε ποντίκια και αρουραίους είχαν ως αποτέλεσμα μικρές μειώσεις στα εμβρυικά βάρη των αρουραίων σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα, αλλά δεν κατέδειξαν τερατογόνες δράσεις.

Η περι/μεταγεννητική ανάπτυξη επηρεάστηκε (μειωμένα βάρη νεογνών, αύξηση των γεννήσεων νεκρών εμβρύων, αύξηση της θνησιμότητας των νεογνών) ταυτόχρονα με τη μητρική τοξικότητα έπειτα από ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση ταζομπακτάμης ή συνδυασμού πιπερακιλλίνης / ταζομπακτάμης σε αρουραίους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κανένα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

Όταν γίνεται ταυτόχρονη χρήση του συνδυασμού πιπερακιλλίνης / ταζομπακτάμης μαζί με κάποιο άλλο αντιβιοτικό (π.χ. αμινογλυκοσίδες), κάθε ουσία θα πρέπει να χορηγείται ξεχωριστά. Η *in vitro* ανάμιξη β-λακταμικών αντιβιοτικών με αμινογλυκοσίδη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα σημαντική απώλεια δραστηριότητας της αμινογλυκοσίδης.

Ο συνδυασμός πιπερακιλλίνης / ταζομπακτάμης δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλες ουσίες εντός σύριγγας ή φιάλης έγχυσης καθώς δεν έχει τεκμηριωθεί σχετική συμβατότητα.

Το Piperacillin + Tazobactam / Generics θα πρέπει να χορηγείται ξεχωριστά από οποιοδήποτε άλλο φάρμακο μέσω του συστήματος της έγχυσης, εκτός και εάν υπάρχει αποδεδειγμένη σχετική συμβατότητα.

Λόγω χημικής αστάθειας, το Piperacillin + Tazobactam / Generics δεν πρέπει να χρησιμοποιείται μέσα σε διαλύματα που περιέχουν διττανθρακικό νάτριο.

Το διάλυμα Ringer's με γαλακτικό (διάλυμα Hartmann's) δεν είναι συμβατό με το Piperacillin + Tazobactam / Generics.

Το Piperacillin + Tazobactam / Generics δεν πρέπει να προστίθεται σε προϊόντα αίματος ή σε προϊόντα υδρόλυσης της λευκωματίνης.

6.3 Διάρκεια ζωής

Φιαλίδια πριν από το άνοιγμα:

30 μήνες.

Μετά από την ανασύσταση/αραιώση:

Προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος μικροβιακής μόλυνσης ο συνδυασμός πιπερακιλλίνης / ταζομπακτάμης θα πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα.

Αν δε χρησιμοποιηθεί άμεσα, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χορήγηση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Το διάλυμα που δεν έχει χρησιμοποιηθεί θα πρέπει να απορρίπτεται.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Για τις συνθήκες διατήρησης του ανασυσταμένου και αραιωμένου φαρμακευτικού προϊόντος, παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Άχρωμο, γυάλινο φιαλίδιο (τύπου II) των 10 ml ή των 50 ml με ελαστικό πώμα από χλωροβουτύλιο (τύπου I), το οποίο είναι σφραγισμένο με αποσπώμενο (τύπου flip-off) επίπωμα (κυάθιο) αλουμινίου και περιέχεται σε κουτί με 1, 5, 10 φιαλίδια ή 12 φιαλίδια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλα τα μεγέθη συσκευασιών.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η ανασύσταση και αραιώση πρέπει να γίνονται υπό άσηπτες συνθήκες. Το διάλυμα πρέπει να ελέγχεται οπτικά για σωματιδιακή ύλη και δυσχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Το διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο αν είναι διαυγές και ελεύθερο σωματιδίων.

Ενδοφλέβια χρήση

Το περιεχόμενο κάθε φιαλιδίου πρέπει να ανασυσταθεί με τον όγκο του διαλύτη που φαίνεται στον παρακάτω πίνακα, με τη χρήση ενός από τους συμβατούς διαλύτες για ανασύσταση. Αναδεύσατε μέχρι να διαλυθεί. Με συνεχή ανάδευση, η ανασύσταση θα πρέπει γενικά να επιτευχθεί εντός 2 έως 3 λεπτών (για λεπτομέρειες για το χειρισμό, βλ. παρακάτω).

Περιεχόμενο φιαλιδίου	Όγκος του διαλύτη* που πρέπει να προστεθεί στο φιαλίδιο
2 g / 0,25 g (2 g πιπερακιλλίνη και 0,25 g ταζομπακτάμη)	10 ml
4 g / 0,5 g (4 g πιπερακιλλίνη και 0,5 g ταζομπακτάμη)	20 ml

* Συμβατοί διαλύτες για ανασύσταση

- Ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% (9 mg/ml)
- Στείρο ενέσιμο ύδωρ⁽¹⁾
- Γλυκόζη 5%

⁽¹⁾ Ο μέγιστος συνιστώμενος όγκος στείρου ενέσιμου ύδατος ανά δόση είναι 50 ml.

Τα ανασυσταθέντα διαλύματα πρέπει να λαμβάνονται από το φιαλίδιο με σύριγγα. Μετά την ανασύσταση σύμφωνα με τις οδηγίες, τα περιεχόμενα του φιαλιδίου που λαμβάνονται με σύριγγα θα παρέχουν την αναγραφόμενη ποσότητα πιπερακιλλίνης και ταζομπακτάμης.

Τα ανασυσταθέντα διαλύματα μπορούν να αραιωθούν περαιτέρω έως τον επιθυμητό όγκο (π.χ. 50 ml έως 150 ml) με κάποιον από τους ακόλουθους συμβατούς διαλύτες:

- Ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% (9 mg/ml)
- Γλυκόζη 5%
- Υδατικό διάλυμα δεξτρόζης 5%

Συγχορήγηση με αμινογλυκοσίδες

Λόγω της *in vitro* αδρανοποίησης των αμινογλυκοσιδών από τα β-λακταμικά αντιβιοτικά, συστήνεται η χωριστή χορήγηση του συνδυασμού πιπερακιλλίνης/ ταζομπακτάμης και των αμινογλυκοσιδών. Ο συνδυασμός πιπερακιλλίνης/ ταζομπακτάμης και η αμινογλυκοσίδη θα πρέπει να ανασυντίθενται και να αραιώνονται χωριστά, όταν υπάρχει ένδειξη για ταυτόχρονη θεραπεία με αμινογλυκοσίδες.

Το Piperacillin + Tazobactam / Generics πρέπει να χορηγείται μέσω συστήματος έγχυσης ξεχωριστά από άλλα φάρμακα.

Βλ. παράγραφο 6.2 για ασυμβατότητες.

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Για μία μόνο χρήση. Απορρίψατε κάθε ποσότητα μη χρησιμοποιημένου διαλύματος.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΕΛΛΑΔΑ:

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ, Λεωφόρος Βουλιαγμένης 577^Α, 164-51 Αργυρούπολη,
τηλ: 210-9936410

ΚΥΠΡΟΣ: Mylan S.A.S., Saint – Priest, Lyon, France

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Piperacillin + Tazobactam/Generics (2+0.25)g: 20529

Piperacillin + Tazobactam/Generics (4+0.5)g: 20530

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

25/01/2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Δεκέμβριος 2015