

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TAVOCTAME 2 g / 0,25 g κόνις για διάλυμα προς έγχυση

TAVOCTAME 4 g / 0,5 g κόνις για διάλυμα προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

Κάθε φιαλίδιο TAVOCTAME 2 g / 0,25 g περιέχει 4.7 mmol (108 mg) νάτριο.

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

Κάθε φιαλίδιο TAVOCTAME 4 g / 0,5 g περιέχει 9.4 mmol (216 mg) νάτριο.

Έκδοχα:

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση.

Λευκή έως υπόλευκη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το TAVOCTAME ενδείκνυται για τη θεραπεία των παρακάτω λοιμώξεων σε ενήλικες και σε παιδιά ηλικίας άνω των 2 ετών (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1):

Ενήλικοι και έφηβοι

- Σοβαρή πνευμονία, συμπεριλαμβανομένης της νοσοκομειακής πνευμονίας και της πνευμονίας συνδεδεμένης με τη χρήση αναπνευστήρα
- Επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (συμπεριλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας)
- Επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις
- Επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (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.

Το TAVOCTAME μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση των ουδετεροπενικών ασθενών με πυρετό επί υποψίας βακτηριακής λοίμωξης.

Παιδιά ηλικίας 2 έως 12_ετών

- Επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις

Το TAVOCTAME μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση των ουδετεροπενικών παιδιών με πυρετό επί υποψίας βακτηριακής λοίμωξης.

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες για την ορθολογική χρήση των αντιμικροβιακών παραγόντων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η δόση και η συχνότητα χορήγησης του TAVOCTAME εξαρτάται από τη σοβαρότητα και την εντόπιση της λοίμωξης και των αναμενόμενων παθογόνων.

Ενήλικοι και έφηβοι ασθενείς

Λοιμώξεις

Η συνήθης δόση είναι 4 g πιπερακιλλίνης / 0,5 g ταζομπακτάμης χορηγούμενα κάθε 8 ώρες.

Για νοσοκομειακή πνευμονία και βακτηριακές λοιμώξεις σε ουδετεροπενικούς ασθενείς, η συνιστώμενη δόση είναι 4 g πιπερακιλλίνης / 0,5 g ταζομπακτάμης 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:

Συχνότητας χορήγησης	TAVOCTAME4 g / 0,5 g
Κάθε 6 ώρες	Σοβαρή πνευμονία
	Ουδετεροπενικοί ενήλικοι 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)

Ασθενείς με 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 συμπτώματα τοξικότητας στη δραστική ουσία ή δόση του φαρμακευτικού προϊόντος και τα ενδιάμεσα διαστήματα θα πρέπει να προσαρμόζονται ανάλογα):

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)	TAVOCTAME(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.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

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

Ηλικιωμένοι 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 περίπτωση:

Δόση με βάση το σωματικό βάρος και τη συχνότητα χορήγησης	Ένδειξη / κατάσταση
80 mg Πιπερακιλλίνης / 10 mg Ταζομπακτάμης ανά kg σωματικού βάρους / κάθε 6 ώρες	Σε ουδετεροπενικά παιδιά με πυρετό επί υποψίας βακτηριακής λοίμωξης*
100 mg Πιπερακιλλίνης / 12,5 mg Ταζομπακτάμης 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 άνω των 30 λεπτών.

Ασθενείς με 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 συμπτώματα τοξικότητας στη δραστική ουσία ή δόση του φαρμακευτικού προϊόντος και τα ενδιάμεσα διαστήματα πρέπει να προσαρμόζονται ανάλογα):

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)	TAVOCTAME (συνιστώμενη δόση)
> 50	Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης.
≤ 50	70 mg πιπερακιλλίνης / 8,75 mg ταζομπακτάμης / kg κάθε 8 ώρες.

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

Χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του TAVOCTAME στα παιδιά ηλικίας 0-2 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από ελεγχόμενες κλινικές μελέτες.

Διάρκεια 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.

Τρόπος χορήγησης

Το TAVOCTAME2 g / 0,25 g χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση (άνω των 30 λεπτών).

Το TAVOCTAME4 g / 0,5 g χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση (άνω των 30 λεπτών).

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη 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 στην παράγραφο 6.1.

Ιστορικό οξέων σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων σε οποιοδήποτε άλλες β-λακταμικές δραστικές ουσίες (π.χ. κεφαλοσπορίνες, μονομπακτάμες ή καρβαπενέμες).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

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

Πριν την έναρξη της θεραπείας με TAVOCTAME θα πρέπει να γίνεται ενδελεχής έλεγχος όσον αφορά προηγούμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας στις πενικιλίνες, σε άλλο β-λακταμικό παράγοντα (π.χ. κεφαλοσπορίνες, μονομπακτάμες 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 άλλων επειγόντων μέτρων.

Το TAVOCTAME μπορεί να προκαλέσει σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα, και οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν δερματικό εξάνθημα, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και εάν οι βλάβες επεκταθούν το TAVOCTAME θα πρέπει να διακόπτεται.

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 αντιμικροβιακή θεραπεία. Σε αυτές τις περιπτώσεις, το TAVOCTAME, πρέπει να διακόπτεται.

Η θεραπεία με TAVOCTAME μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση ανθεκτικών μικροοργανισμών, οι οποίοι θα μπορούσαν να προκαλέσουν επιλοιώξεις.

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 TAVOCTAME 2 g / 0,25 g περιέχει 4,7 mmol (108 mg) νάτριο και TAVOCTAME 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.

Νεφρική δυσλειτουργία

Λόγω της πιθανής νεφροτοξικότητάς της (βλ. παράγραφο 4.8), η πιπερακιλλίνη/ταζομοπακτάμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς υπό αιμοδιάλυση. Οι ενδοφλέβιες δοσολογίες και τα μεσοδιαστήματα χορήγησης θα πρέπει να προσαρμόζονται ανάλογα με το βαθμό έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας. (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε μία δευτερεύουσα ανάλυση στην οποία χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από μία μεγάλη πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη-ελεγχόμενη κλινική δοκιμή, όπου μελετήθηκε ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) μετά από τη χορήγηση των πιο συχνά χρησιμοποιούμενων αντιβιοτικών σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, η χρήση της πιπερακιλλίνης/ταζομοπακτάμης σχετίστηκε με χαμηλότερο ρυθμό αναστρέψιμης βελτίωσης του GFR σε σύγκριση με τα άλλα αντιβιοτικά. Αυτή η δευτερεύουσα ανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η πιπερακιλλίνη/ταζομοπακτάμη αποτέλεσε ένα από τα αίτια της καθυστερημένης νεφρικής ανάκαμψης σε αυτούς τους ασθενείς.

Η συνδυασμένη χρήση πιπερακιλλίνης/ταζομοπακτάμης και βανκομυκίνης μπορεί να συσχετίζεται με αυξημένη επίπτωση οξείας νεφρικής βλάβης (βλ. παράγραφο 4.5).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μη αποπολωτικοί νευρομυϊκοί αποκλειστές

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 νευρομυϊκό αποκλειστή θα μπορούσε να παραταθεί κατά την παρουσία της πιπερακιλλίνης.

Αντιπηκτικά χορηγούμενα 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 στο αίμα πρέπει να ελέγχονται σε ασθενείς ώστε να αποφευχθεί η τοξικότητά της.

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 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

Σε μελέτες έχει ανιχνευθεί αυξημένη επίπτωση οξείας νεφρικής βλάβης σε ασθενείς στους οποίους συγχορηγήθηκε πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη και βανκομυκίνη σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με βανκομυκίνη (βλ. παράγραφο 4.4). Σε ορισμένες από αυτές τις μελέτες έχει αναφερθεί ότι η αλληλεπίδραση είναι δοσοεξαρτώμενη από τη 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 TAVOCTAME.

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 TAVOCTAME. 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 TAVOCTAME πρέπει να επιβεβαιώνονται με άλλες διαγνωστικές μεθόδους.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν ή υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία από τη χρήση του TAVOCTAME 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. 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 συνέυρεση έπειτα από ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση ταζομπακτάμης ή συνδυασμού πιπερακιλλίνης / ταζομπακτάμης (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η διάρροια (εμφανίζεται σε 1 στους 10 ασθενείς).

Ανάμεσα στις πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, η ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα και η τοξική επιδερμική νεκρόλυση εμφανίζονται σε 1 έως 10 ασθενείς στους 10.000. Οι συχνότητες για πανκυτταροπενία, αναφυλακτική καταπληξία και σύνδρομο Stevens Johnson δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα.

Στον ακόλουθο πίνακα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναγράφονται ανά κατηγορία οργάνου συστήματος και με ορολογία προτιμώμενη από το MedDRA. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Πολύ συχνές (≥ 1/10)	Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10)	Όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100)	Σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000)	Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		λοίμωξη από κάντιντα*		ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		θρομβοπενία, αναιμία*	λευκοπενία	ακοκκιοκυτταραιμία	πανκυτταροπενία*, ουδετεροπενία, αιμολυτική αναιμία*, θρομβοκύτωση*, ηωσινοφιλία*
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος					αναφυλακτοειδής καταπληξία*, αναφυλακτική καταπληξία*, αναφυλακτοειδής αντίδραση*, αναφυλακτική

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Πολύ συχνές (≥ 1/10)	Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10)	Όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100)	Σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000)	Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
					αντίδραση*, υπερευαισθησία*
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			υποκαλιαιμία		
Ψυχιατρικές διαταραχές		αϋπνία			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		κεφαλαλγία			
Αγγειακές διαταραχές			υπόταση, φλεβίτιδα, θρομβοφλεβίτιδα, εξάρσεις		
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου				επίσταξη	ηωσινοφιλική πνευμονία
Διαταραχές του γαστρεντερικού	διάρροια	κοιλιακό άλγος, έμετος, δυσκοιλιότητα, ναυτία, δυσπεψία		στοματίτιδα	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων					ηπατίτιδα*, ίκτερος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		εξάνθημα, κνησμός	πολύμορφο ερύθημα*, κνίδωση, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα*	τοξική επιδερμική νεκρόλυση*	σύνδρομο Stevens-Johnson*, αποφολιδωτική δερματίτιδα, φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS)*, οξεία γενικευμένη εξάνθηματική φλυκταίνωση (AGEP)*, δερματίτιδα πομφολυγώδης, πορφύρα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			αρθραλγία, μυαλγία		
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών					νεφρική ανεπάρκεια, διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Πολύ συχνές (≥ 1/10)	Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10)	Όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100)	Σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000)	Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
					σωληναρίων*
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		πυρεξία, αντίδραση της θέσης ένεσης	ρίγη		
Παρακλινικές εξετάσεις		αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, πρωτεΐνη ολική μειωμένη, λευκωματίνη αίματος μειωμένη, δοκιμασία Coombs άμεση θετική, κρεατινίνη αίματος αυξημένη, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, ουρία αίματος αυξημένη, χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης παρατεταμένος	γλυκόζη αίματος μειωμένη, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη, χρόνος προθρομβίνης παρατεταμένος		χρόνος ροής παρατεταμένος, γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη

*ανεπιθύμητες ενέργειες που ταυτοποιήθηκαν μετά την κυκλοφορία

Η θεραπεία με πιπερακιλλίνη έχει συσχετιστεί 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 οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας με πιπερακιλλίνη / ταζομπακτάμη μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Η πλειονότητα των αντιδράσεων 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 συμπ. αναστολέων β-λακταμασών, Κωδικός ATC: J01C R05

Μηχανισμός της δράσης

Η πιπερακιλλίνη, μία ευρέος φάσματος ημισυνθετική πενικιλίνη, ασκεί μικροβιοκτόνο δράση αναστέλλοντας τη σύνθεση τόσο της 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 ανοχή 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 πολλούς μικροοργανισμούς που παράγουν β-λακταμάσες και έχουν αποκτήσει ανοχή 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.

Μηχανισμοί ανοχής

Οι δύο μηχανισμοί ανοχής στην πιπερακιλλίνη / ταζομπακτάμη είναι:

- Αδρανοποίηση του συστατικού της πιπερακιλλίνης από τις β-λακταμάσες που δεν αναστέλλονται από την ταζομπακτάμη: β-λακταμάσες των Μοριακών κατηγοριών Β, 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 ευαισθησίας (breakpoints)

EUCAST Κλινικά MIC Όρια Ευαισθησίας για την Πιπερακιλλίνη / Ταζομπακτάμη (2009-12-02, v 1). Για Λόγους που σχετίζονται με τις Δοκιμασίες Προσδιορισμού της Ευαισθησίας, η Συγκέντρωση της Ταζομπακτάμης Καθορίζεται στα 4 mg/l

Παθογόνο	Όρια ευαισθησίας σχετιζόμενα με είδη (S≤/R>)
<i>Enterobacteriaceae</i>	8/16
<i>Pseudomonas</i>	16/16
Gram- αρνητικοί και Gram- θετικοί αναερόβιοι μικροοργανισμοί	8/16
Όρια ευαισθησίας μη σχετιζόμενα με είδη	4/16

Η ευαισθησία των *streptococci* τεκμηριώνεται από την ευαισθησία στην πενικιλίνη.

Η ευαισθησία των *staphylococci* τεκμηριώνεται από την ευαισθησία στην οξακιλλίνη.

Ευαισθησία

Ο επιπολασμός της επίκτητης αντοχής μπορεί να ποικίλλει γεωγραφικά και χρονικά για επιλεγμένα είδη, και δεδομένα σε τοπικό επίπεδο αναφορικά με την αντοχή είναι επιθυμητά, ιδιαίτερα κατά τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων. Εφόσον κρίνεται απαραίτητο, θα πρέπει να αναζητείται η συμβουλή ειδικού, όταν ο τοπικός επιπολασμός της αντοχής είναι τέτοιος ώστε η χρησιμότητα του φαρμάκου, σε τουλάχιστον ορισμένα είδη λοιμώξεων, να είναι αμφισβητήσιμη.

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> , ευαίσθητοι στην μεθικιλίνη ^ε <i>Staphylococcus spp.</i> κοαγκουλάση αρνητικοί, ευαίσθητοι στην μεθικιλίνη <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococci group B</i>
<u>Αερόβιοι Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</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> <i>Bacteroides fragilis group</i> <i>Fusobacterium spp.</i>

Ομαδοποίηση σχετικών ειδών σύμφωνα με την ευαισθησία στην πιπερακιλλίνη / ταζομπακτάμη
ΣΥΝΗΘΩΣ ΕΥΑΙΣΘΗΤΑ ΕΙΔΗ
<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> ^{s,+} <i>Streptococcus pneumonia</i> <i>Streptococcus viridans group</i>
<u>Αερόβιοι Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ^s <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> Είδη <i>Enterobacter</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> ^{+,s}
<u>Άλλοι μικροοργανισμοί</u> <i>Chlamydophilia pneumonia</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i>
^s 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. ^ε Όλοι οι μεθικιλίνη-ανθεκτικοί 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.

Βιομετασχηματισμός

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

Αποβολή

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 απέκκριση 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.

Υπερήλικες ασθενείς

Ο μέσος όρος του χρόνου ημιζωής για την πιπερακιλλίνη και την ταζομπακτάμη ήταν μεγαλύτερος κατά 32% και 55%, αντίστοιχα, στους υπερήλικες 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 μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν κάποιο συγκεκριμένο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων τοξικότητας και γονοτοξικότητας. Μελέτες καρκινογένεσης δεν έχουν διεξαχθεί με πιπερακιλλίνη / ταζομπακτάμη.

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 νεογνά 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 μύες 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.

Όποτε το TAVOCTAME χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με ένα άλλο αντιβιοτικό (π.χ. αμινογλυκοσίδες), οι ουσίες πρέπει να χορηγούνται χωριστά. Η ανάμιξη των β-λακταμικών αντιβιοτικών με μία αμινογλυκοσίδα *in vitro* μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αδρανοποίηση της αμινογλυκοσίδης.

Το TAVOCTAME δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλες ουσίες στη σύριγγα ή στη φιάλη της έγχυσης εφόσον δεν έχει επιβεβαιωθεί η συμβατότητά τους.

Λόγω της χημικής του αστάθειας, το TAVOCTAME δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται με διαλύματα που περιέχουν μόνο διττανθρακικό νάτριο.

Το TAVOCTAM E δεν πρέπει να προστίθεται σε παράγωγα αίματος ή σε υδρολυθέντα λευκώματα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστό φιαλίδιο: 2 χρόνια

Αραιωμένο ανασυσταθέν διάλυμα, για έγχυση

Μετά την ανασύσταση, χημική και φυσική σταθερότητα των αραιωμένων διαλυμάτων για έγχυση έχει καταδειχθεί για 12 ώρες αν διατηρηθούν στο ψυγείο 2°C-8°C, όταν ανασυσταθεί με τη χρήση ενός

από τους συμβατούς διαλύτες για ανασύσταση στους συνιστώμενους όγκους ανασύστασης (βλ. παράγραφο 6.6).

Από μικροβιολογικής άποψης, τα ανασυσταμένα και αραιωμένα διαλύματα πρέπει να χρησιμοποιούνται άμεσα. Εάν δε χρησιμοποιηθούν άμεσα, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης πριν τη χρήση αποτελεί ευθύνη του χρήστη και κανονικά δε θα πρέπει να ξεπερνάει τις 12 ώρες σε θερμοκρασία 2°C-8°C, εκτός αν η ανασύσταση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και εξακριβωμένα άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Κλειστά φιαλίδια: Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Για τις συνθήκες διατήρησης του ανασυσταμένου και αραιωμένου φαρμακευτικού προϊόντος βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινο φιαλίδιο με ελαστικό πόμα και εκτινασσόμενο κάλυμμα αλουμινίου που περιέχεται σε ένα κουτί.

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 σωματίδια ύλης και δυσχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Το διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο αν είναι διαυγές και ελεύθερο από σωματίδια.

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. Ανακινήστε μέχρι να διαλυθεί. Με συνεχή ανακίνηση, η ανασύσταση θα πρέπει γενικά να επιτευχθεί εντός 5 έως 10 λεπτών (για λεπτομέρειες για το χειρισμό, παρακαλώ δείτε παρακάτω).

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

Συγχορήγηση με αμινογλυκοσίδες

Λόγω της *in vitro* αδρανοποίησης των αμινογλυκοσιδών από τα β-λακταμικά αντιβιοτικά, προτείνεται η χωριστή χορήγηση του TAVOCTAME και των αμινογλυκοσιδών. Το TAVOCTAME και η αμινογλυκοσίδη θα πρέπει να ανασυντίθενται και να αραιώνονται χωριστά, όταν υπάρχει ένδειξη για ταυτόχρονη θεραπεία με αμινογλυκοσίδες.

Σε περιπτώσεις όπου συνιστάται η συγχορήγηση, το TAVOCTAME είναι συμβατό για ταυτόχρονη συγχορήγηση με έγχυση μέσω καθετήρα τριπλού αυλού (Y-site) μόνο με τις ακόλουθες αμινογλυκοσίδες και κάτω από τις ακόλουθες συνθήκες:

Αμινογλυκοσίδη	TAVOCTAME Δόση	TAVOCTAME όγκος διαλύτη (ml)	Αμινογλυκοσίδη εύρος συγκέντρωσης* (mg/ml)	Αποδεκτοί διαλύτες
Αμικασίνη	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	1,75 – 7,5	0,9% χλωριούχο νάτριο ή 5% γλυκόζη
Γενταμικίνη	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	0,7 – 3,32	0,9% χλωριούχο νάτριο ή 5% γλυκόζη

* Η δόση της αμινογλυκοσίδης θα πρέπει να βασίζεται στο βάρος του ασθενή, την κατάσταση της λοίμωξης (σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή) και τη νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης).

Η συμβατότητα του TAVOCTAME με άλλες αμινογλυκοσίδες δεν έχει τεκμηριωθεί. Μόνο η συγκέντρωση και τα μέσα αραιώσης για την αμικασίνη και γενταμικίνη με τις δόσεις του TAVOCTAME, όπως αυτές αναφέρονται στον παραπάνω πίνακα έχουν αποδειχθεί ότι είναι συμβατές για συγχορήγηση με έγχυση μέσω καθετήρα τριπλού αυλού (Y-site). Ταυτόχρονη συγχορήγηση με έγχυση μέσω καθετήρα τριπλού αυλού (Y-site) με οποιοδήποτε τρόπο διαφορετικό από τον αναφερόμενο πιο πάνω μπορεί να οδηγήσει σε αδρανοποίηση της αμινογλυκοσίδης από το TAVOCTAME.

Βλ. παράγραφο 6.2 για ασυμβατότητες.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Για άπαξ χρήση μόνο. Απορρίψτε διάλυμα που δε χρησιμοποιήθηκε.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΚΟΠΕΡ Α.Ε.,
Αριστοβούλου 64, 11853, Αθήνα
Τηλ: 2103462108
Email: info@koper.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ