

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TAZOREX

**Κόνις για ενέσιμο διάλυμα
Piperacillin & Tazobactam
(2+0,25) g/vial & (4+0,5) g/vial**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TAZOREX

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο TAZOREX 2,25 g/vial περιέχει Piperacillin sodium που αντιστοιχεί σε 2g Piperacillin και Tazobactam sodium που αντιστοιχεί σε 0,25g Tazobactam.

Κάθε φιαλίδιο TAZOREX 4,5 g/vial περιέχει Piperacillin sodium που αντιστοιχεί σε 4g Piperacillin και Tazobactam sodium που αντιστοιχεί σε 0,5g Tazobactam.

Για τα έκδοχα, βλέπε λήμμα 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το TAZOREX ενδείκνυται σε :

Ενήλικες και εφήβους 12 ετών και άνω: Για τη θεραπεία των παρακάτω συστηματικών και/ή τοπικών μικροβιακών λοιμώξεων, στις οποίες έχει διαπιστωθεί ή πιθανολογείται η παρουσία ευαίσθητων μικροοργανισμών:

1. Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος.
2. Λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (επιπεπλεγμένες ή μη).
3. Ενδοκοιλιακές λοιμώξεις.
4. Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων.
5. Μικροβιακή σηψαιμία.
6. Μικροβιακές λοιμώξεις σε ουδετεροπενικούς ασθενείς σε συνδυασμό με αμινογλυκοσίδες.
7. Πολυμικροβιακές λοιμώξεις. Το TAZOREX ενδείκνυται στις πολυμικροβιακές λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που υπάρχει υποψία παρουσίας αερόβιων και αναερόβιων μικροοργανισμών (ενδοκοιλιακές λοιμώξεις, λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων, λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος).

Παιδιά ηλικίας μικρότερης των 12 ετών: Σε ενδονοσοκομειακούς παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως 12 ετών, για τη θεραπεία ενδοκοιλιακών λοιμώξεων συμπεριλαμβανομένων και της σκωληκοειδίτιδας με επιπλοκές, διάτρηση ή απόστημα, της περιτονίτιδας και

λοιμώξεων των χοληφόρων οδών. Σ' αυτές τις ενδείξεις, το TAZOREX δεν μελετήθηκε σε παιδιά κάτω των 2 ετών.

Παρόλο που το TAZOREX ενδείκνυται μόνο για τις περιπτώσεις που αναφέρονται πιο πάνω, οι λοιμώξεις που προκαλούνται από μικροοργανισμούς ευαίσθητους στην piperacillin αντιμετωπίζονται επίσης με TAZOREX λόγω της περιεχόμενης σ' αυτό piperacillin. Κατά συνέπεια είναι δυνατόν να μην απαιτείται η προσθήκη άλλου αντιβιοτικού για τη θεραπευτική αγωγή μικτών λοιμώξεων που προκαλούνται από μικροοργανισμούς ευαίσθητους στην piperacillin και μικροοργανισμούς που παράγουν β-λακταμάσες.

Πριν από την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής θα πρέπει να εκτελούνται οι κατάλληλες καλλιέργειες και δοκιμασίες ευαισθησίας ώστε να αναγνωριστούν οι παθογόνοι μικροοργανισμοί και να προσδιοριστεί η ευαισθησία τους στο TAZOREX. Λόγω του ευρέως αντιμικροβιακού φάσματος έναντι GRAM (+) και GRAM (-) αερόβιων και αναερόβιων μικροοργανισμών που αναφέρονται πιο κάτω, το TAZOREX είναι ιδιαίτερα χρήσιμο στην αντιμετώπιση μικτών λοιμώξεων και στην εμπειρική θεραπεία πριν τα αποτελέσματα ευαισθησίας είναι διαθέσιμα. Συνεπώς η θεραπευτική αγωγή με TAZOREX μπορεί να αρχίσει πριν γίνουν γνωστά τα αποτελέσματα των δοκιμασιών. Μπορεί να χρειαστεί τροποποίηση της θεραπείας όταν τα αποτελέσματα γίνουν γνωστά ή αν δεν υπάρξει κλινική ανταπόκριση. Το TAZOREX δρα συνεργικά με τις αμινογλυκοσίδες εναντίον ορισμένων στελεχών *Pseudomonas aeruginosa*. Η θεραπεία συνδυασμού ήταν επιτυχής ειδικά σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Και τα δύο φάρμακα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε πλήρεις θεραπευτικές δόσεις. Η πιθανότητα υποκαλιαιμίας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με χαμηλά αποθέματα καλίου και θα πρέπει να διενεργείται έλεγχος των ηλεκτρολυτών περιοδικά.

Μόλις γίνουν γνωστά τα αποτελέσματα της καλλιέργειας και της δοκιμασίας ευαισθησίας, θα πρέπει να προσαρμοσθεί ανάλογα η αντιμικροβιακή θεραπεία.

4.2 Δοσολογία & τρόπος χορήγησης

Το TAZOREX μπορεί να χορηγηθεί με αργή ενδοφλέβια ένεση (διάρκειας τουλάχιστον 3-5 λεπτών), ή με αργή ενδοφλέβια έγχυση (20-30 λεπτά).

Ενήλικες και έφηβοι 12 ετών και άνω: Η συνήθης δοσολογία για ενήλικες και εφήβους με φυσιολογική νεφρική λειτουργία είναι (4+0,5)g TAZOREX χορηγούμενα ανά 8ωρο. Η συνολική ημερήσια δόση εξαρτάται από τη σοβαρότητα και την εντόπιση της λοίμωξης και μπορεί να ποικίλλει από (2+0,25)g έως (4+0,5)g TAZOREX χορηγούμενα ανά 6ωρο, 8ωρο ή 12ωρο.

Νεφρική ανεπάρκεια: Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή ασθενείς σε αιμοκάθαρση, οι ενδοφλέβιες δόσεις και τα διαστήματα μεταξύ των χορηγήσεων θα πρέπει να ρυθμίζονται ανάλογα με το βαθμό έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας.

Οι προτεινόμενες ημερήσιες δοσολογίες είναι οι ακόλουθες:

ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΣΧΗΜΑ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΜΕ ΑΝΕΠΑΡΚΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ	
Κάθαρση Κρεατινίνης	Συνιστώμενη δοσολογία TAZOREX
> 40 ml/min	Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας
20 - 40 ml/min	(12+1,5)g την ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις (4+0,5)g ανά 8ωρο
< 20 ml/min	(8+1)g την ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις (4+0,5)g ανά 12ωρο

Για ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η μέγιστη ημερήσια δόση TAZOREX είναι (8+1)g. Επιπλέον, επειδή η αιμοκάθαρση αφαιρεί το 30-50% της piperacillin εντός 4 ωρών, θα πρέπει να χορηγείται μία επιπλέον δόση (2+0,25)g TAZOREX, μετά από κάθε συνεδρία αιμοκάθαρσης. Στους ασθενείς με νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια, οι μετρήσεις των επιπέδων piperacillin/tazobactam στον ορό παρέχουν περαιτέρω ενδείξεις για τη ρύθμιση της δοσολογίας.

Διάρκεια θεραπείας: Η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να ρυθμίζεται σύμφωνα με τη βαρύτητα της λοίμωξης, την κλινική ανταπόκριση και τη μικροβιολογική εξέλιξη της νόσου του ασθενή. Σε οξείες λοιμώξεις, η θεραπευτική αγωγή με TAZOREX θα πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον πέντε ημέρες και να συνεχίζεται για 48 ώρες μετά την εξάλειψη των κλινικών συμπτωμάτων ή του πυρετού.

Ενδοσκοκομειακοί παιδιατρικοί ασθενείς με ενδοκοιλιακή λοίμωξη ηλικίας 2 έως 12 ετών: Για παιδιά ηλικίας 2 έως 12 ετών, βάρους μέχρι 40 κιλών και με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η συνιστώμενη δόση είναι 112,5mg/kg (100mg piperacillin + 12,5mg tazobactam) ανά 8ωρο.

Για παιδιά ηλικίας 2 έως 12 ετών, βάρους μεγαλύτερου των 40 κιλών και με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, εφαρμόζεται η δοσολογία για τους ενήλικες, δηλαδή 4,5g (4g piperacillin + 0,5g tazobactam) ανά 8ωρο.

Η διάρκεια της θεραπείας θα εξαρτηθεί από τη βαρύτητα της λοίμωξης καθώς και την κλινική και μικροβιολογική εξέλιξη του ασθενούς. Η συνιστώμενη θεραπευτική αγωγή θα πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον 5 ημέρες και να μην υπερβαίνει τις 14 ημέρες, έχοντας υπόψη ότι θα πρέπει να συνεχίζεται για 48 ώρες τουλάχιστον μετά την εξάλειψη των κλινικών συμπτωμάτων.

Νεφρική ανεπάρκεια για παιδιά ηλικίας 2 έως 12 ετών:

Η φαρμακοκινητική του TAZOREX δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς με βλάβη της νεφρικής λειτουργίας. Συνιστάται η ακόλουθη προσαρμογή της δοσολογίας για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως 12 ετών με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας:

Κάθαρση κρεατινίνης	Συνιστώμενη Δόση TAZOREX
>50ml/min	112,5mg/kg (100mg piperacillin+12,5mg tazobactam) ανά 8ωρο
≤50ml/min	78,75mg/kg (70mg piperacillin+8,75mg tazobactam) ανά 8ωρο

Αυτή η τροποποίηση της δοσολογίας υπολογίζεται μόνο κατά προσέγγιση. Κάθε ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για τυχόν συμπτώματα τοξικότητας από το φάρμακο. Η δοσολογία του φαρμάκου και η συχνότητα θα πρέπει να ρυθμίζονται αναλόγως.

Παιδιά κάτω των 2 ετών: Μέχρις ότου αποκτηθεί περαιτέρω εμπειρία, το TAZOREX δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών.

Συγχορήγηση πιπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης σε αμινογλυκοσίδες

Λόγω της in vitro αδρανοποίησης των αμινογλυκοσιδών από τα β-λακταμικά αντιβιοτικά, προτείνεται η χωριστή χορήγηση της πιπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης και των αμινογλυκοσιδών. Η ανασύσταση και αραιώση της πιπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης και της αμινογλυκοσίδης θα πρέπει να γίνεται χωριστά όταν υπάρχει ένδειξη για παράλληλη θεραπεία με αμινογλυκοσίδες (βλ. Ασυμβατότητες).

Ηλικιωμένοι ασθενείς: Ασθενείς άνω των 65 ετών δεν έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω ηλικίας και μόνο. Ωστόσο, η δοσολογία πρέπει να προσαρμόζεται σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας.

4.3 Αντενδείξεις

Το TAZOREX αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό αλλεργικών αντιδράσεων σε οποιαδήποτε β-λακτάμη (περιλαμβανομένων πενικιλινών και κεφαλοσπορινών) ή αναστολέα β-λακταμασών.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Έχουν αναφερθεί σοβαρές και μερικές φορές θανατηφόρες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αναφυλακτικές/αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις [[επιλαμβανόμενου shock]]) σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με πενικιλίνες. Οι αντιδράσεις αυτές παρατηρούνται πιο συχνά σε άτομα με ιστορικό ευαισθησίας σε πολλαπλά αλλεργιογόνα. Έχουν αναφερθεί ασθενείς με ιστορικό υπερευαισθησίας στην πενικιλίνη, στους οποίους εμφανίστηκαν σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας όταν υποβλήθηκαν σε θεραπεία με κεφαλοσπορίνη. Πριν την έναρξη της θεραπείας με TAZOREX θα πρέπει να γίνεται προσεκτική έρευνα όσον αφορά προηγούμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας στις πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες και άλλα αλλεργιογόνα. Στην περίπτωση που εμφανισθεί αλλεργική αντίδραση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TAZOREX, πρέπει να διακοπεί η χορήγηση του αντιβιοτικού. Οι σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί να απαιτήσουν τη χορήγηση επινεφρίνης και τη λήψη άλλων επειγόντων μέτρων.

Σε περιπτώσεις σοβαρής, επίμονης διάρροιας, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιθανότητα να έχει προκληθεί από το αντιβιοτικό ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα που μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή. Κατά συνέπεια, η χορήγηση TAZOREX θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως στις περιπτώσεις αυτές και θα πρέπει να εφαρμόζεται κατάλληλη θεραπεία (π.χ. χορήγηση από το στόμα teicoplanin ή vancomycin). Αντενδείκνυται η χορήγηση σκευασμάτων που αναστέλλουν τις περισταλτικές κινήσεις.

Παρότι το TAZOREX έχει τη χαμηλή τοξικότητα της ομάδας των πενικιλινούχων αντιβιοτικών, σε περίπτωση παρατεταμένης θεραπείας συνιστάται ο περιοδικός έλεγχος της νεφρικής, ηπατικής και αιμοποιητικής λειτουργίας. Υπήρξαν αιμορραγικές εκδηλώσεις σε ορισμένους ασθενείς που λάμβαναν β-λακταμικά αντιβιοτικά. Αυτές οι αντιδράσεις έχουν συσχετισθεί σε μερικές περιπτώσεις με ανωμαλίες 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 εκδηλωθεί αιμορραγία, θα πρέπει να διακοπεί η χορήγηση του αντιβιοτικού και να αρχίσει κατάλληλη θεραπεία. Η πιθανότητα εμφάνισης ανθεκτικών μικροοργανισμών που θα μπορούσαν να προκαλέσουν επιλοιώξεις ή υποτροπές θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, ειδικά κατά τη διάρκεια παρατεταμένης θεραπείας. Αν αυτό συμβεί θα πρέπει να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα.

Όπως και στην περίπτωση λήψης άλλων πενικιλινών, οι ασθενείς μπορεί να εκδηλώσουν νευρομυϊκή διεγερσιμότητα ή σπασμούς στην περίπτωση που τους χορηγηθούν ενδοφλέβια υψηλότερες από τις συνιστώμενες δόσεις.

Το TAZOREX αποτελεί μονονατριούχο άλας της piperacillin και της tazobactam.

Το TAZOREX περιέχει 2.79 mEq (64mg) νατρίου ανά γραμμάριο πιπερακιλλίνης το οποίο μπορεί να αυξήσει τη συνολική πρόληψη νατρίου του ασθενούς. Τα παραπάνω θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τη θεραπεία ασθενών που απαιτούν περιορισμένη λήψη άλατος. Μπορεί να εμφανιστεί υποκαλιαιμία σε ασθενείς με χαμηλά αποθέματα καλίου ή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα που μπορεί να μειώσουν τα επίπεδα καλίου. Στους ασθενείς αυτούς μπορεί να είναι σκόπιμος ο περιοδικός προσδιορισμός των ηλεκτρολυτών. Τα αντιμικροβιακά φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε υψηλές δόσεις για μικρά χρονικά διαστήματα για την αντιμετώπιση της γονόρροιας μπορούν να συγκαλύψουν ή να καθυστερήσουν τα συμπτώματα της επωαζόμενης σύφιλης. Συνεπώς, πριν τη θεραπευτική αγωγή, οι ασθενείς με γονόρροια θα πρέπει επίσης να εξετάζονται για τυχόν σύφιλη. Θα πρέπει να λαμβάνονται

δείγματα για εξέταση σε σκοτεινό πεδίο, από τους ασθενείς με υποψία πρωτογενούς βλάβης και θα πρέπει να εκτελούνται ορολογικοί έλεγχοι για χρονικό διάστημα 4 μηνών τουλάχιστον.

Εργαστηριακές εξετάσεις: Μπορεί να παρουσιαστεί λευκοπενία και ουδετεροπενία ειδικά κατά τη μακροχρόνια θεραπεία. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να γίνεται έλεγχος της αιμοποιητικής λειτουργίας ειδικά κατά την παρατεταμένη θεραπεία, δηλ. άνω των 21 ημερών (βλέπε Ανεπιθύμητες Ενέργειες-Ανεπιθύμητα εργαστηριακά ευρήματα). Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή ασθενείς σε αιμοκάθαρση, οι ενδοφλέβιες δόσεις θα πρέπει να ρυθμίζονται ανάλογα με το βαθμό έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Όπως και με τις άλλες πενικιλίνες, η ταυτόχρονη χορήγηση probenecid και TAZOREX επέφερε επιμήκυνση του χρόνου ημιζωής και μείωση της νεφρικής κάθαρσης τόσο για την piperacillin όσο και για την tazobactam, ωστόσο οι μέγιστες συγκεντρώσεις των φαρμάκων στο πλάσμα έμειναν ανεπηρέαστες. Δεν έχει παρατηρηθεί καμία αλληλεπίδραση μεταξύ του TAZOREX και της vancomycin.

Η piperacillin είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με tazobactam δεν προκάλεσε σημαντικές μεταβολές στην φαρμακοκινητική του tobramycin σε ασθενείς με κανονική νεφρική λειτουργία και ήπια ή μέτρια νεφρική ανεπάρκεια. Η φαρμακοκινητική της piperacillin, της tazobactam και του μεταβολίτη M1 επίσης δεν μεταβλήθηκε σημαντικά με χορήγηση tobramycin.

Η αδρανοποίηση των αμινογλυκοσιδών από την παρουσία φαρμάκων της κατηγορίας των πενικιλινών είναι γνωστή. Θεωρείται ότι δημιουργούνται συμπλέγματα πενικιλίνης-αμινογλυκοσίδης, τα οποία στερούνται αντιμικροβιακής δράσης και είναι άγνωστης τοξικότητας. Σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (π.χ. ασθενείς που υποβάλλονται χρονίως σε αιμοκάθαρση), η φαρμακοκινητική της tobramycin μεταβλήθηκε σημαντικά κατά την παράλληλη χορήγηση της piperacillin. Η πιθανή τοξικότητα του συμπλέγματος πενικιλίνης-αμινογλυκοσίδης στους ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια στους οποίους χορηγήθηκε ο συνδυασμός αμινογλυκοσίδης με TAZOREX, δεν έχει διαπιστωθεί.

Η piperacillin όταν χορηγείται παράλληλα με vecuronium έχει ως επακόλουθο την παράταση του νευρομυϊκού αποκλεισμού που προκαλεί το vecuronium. Το TAZOREX εάν χορηγηθεί παράλληλα με vecuronium μπορεί να έχει το ίδιο αποτέλεσμα. Λόγω του όμοιου τρόπου δράσης των μη-αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών αναμένεται παράταση του νευρομυϊκού αποκλεισμού που προκαλούν κατά την παρουσία της piperacillin.

Όταν το TAZOREX λαμβάνεται παράλληλα με άλλο αντιβιοτικό, ιδιαίτερα με αμινογλυκοσίδη (με εξαίρεση την αμικασίνη και τη γενταμικίνη υπό τις συνθήκες που αναφέρονται στο σχετικό πίνακα- βλ. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης), τα φάρμακα αυτά δεν θα πρέπει να αναμιγνύονται σε ενδοφλέβια διαλύματα ή να χορηγούνται ταυτόχρονα, λόγω φυσικής ασυμβατότητας.

Κατά την ταυτόχρονη χορήγηση υψηλών δόσεων ηπαρίνης, αντιπηκτικών από το στόμα και άλλων φαρμάκων που επηρεάζουν την πήξη του αίματος και/ή τη λειτουργία των θρομβοκυττάρων, οι παράγοντες της πήξης θα πρέπει να ελέγχονται πιο συχνά και να παρακολουθούνται τακτικά (βλ. Ειδικές προειδοποιήσεις & προφυλάξεις κατά τη χρήση). Η piperacillin μπορεί να μειώσει την απέκκριση της methotrexate. Ως εκ τούτου πρέπει να ελέγχονται τα επίπεδα methotrexate στο αίμα ώστε να αποφευχθεί τοξικότητα.

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων/εργαστηριακών εξετάσεων: Όπως συμβαίνει με τις άλλες πενικιλίνες, η χορήγηση του TAZOREX μπορεί να προκαλέσει ψευδώς θετική αντίδραση γλυκόζης στα ούρα με τη μέθοδο αναγωγής χαλκού. Συνιστάται ο έλεγχος της γλυκόζης με την ενζυμική αντίδραση οξειδάσης της γλυκόζης. Έχουν αναφερθεί θετικά αποτελέσματα χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA σε ασθενείς που

λαμβάνουν TAZOREX και οι οποίοι στη συνέχεια βρέθηκαν να μην παρουσιάζουν λοίμωξη από *Aspergillus*. Με τη μέθοδο Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA έχουν αναφερθεί διασταυρούμενες αντιδράσεις με μη *Asπεργιλλικούς* πολυσακχαρίτες και πολυφουρανόσες. Ως εκ τούτου, τα θετικά αποτελέσματα αυτής της εργαστηριακής εξέτασης στους ασθενείς που λαμβάνουν TAZOREX, πρέπει να ερμηνεύονται προσεκτικά και επιβεβαιώνονται με άλλες διαγνωστικές μεθόδους.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής επαρκείς και καλά τεκμηριωμένες μελέτες για το συνδυασμό πεπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης είτε για την πιπερακιλλίνη ή ταζομπακτάμη μόνες τους σε έγκυες γυναίκες. Το TAZOREX δεν επηρέασε τη γονιμότητα σε αρουραίους και δεν έδειξε εμβρυοτοξικότητα ή τερατογόνο δράση σε ποντίκια και αρουραίους. Η piperacillin και η tazobactam διαπερνούν τον πλακούντα. Μέχρι να αποκτηθεί επαρκής εμπειρία, οι γυναίκες κατά τη διάρκεια της κύησης, θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπευτική αγωγή με TAZOREX μόνο στην περίπτωση που το θεραπευτικό όφελος αντισταθμίζει τον κίνδυνο για την ασθενή και το έμβryo.

Γαλουχία

Η piperacillin εκκρίνεται σε χαμηλές συγκεντρώσεις στο ανθρώπινο γάλα. Δεν έχουν μελετηθεί οι συγκεντρώσεις της tazobactam στο ανθρώπινο γάλα. Οι γυναίκες που θηλάζουν θα πρέπει να λαμβάνουν το φάρμακο εάν το αναμενόμενο όφελος είναι μεγαλύτερο από τους πιθανούς κινδύνους για τη γυναίκα και το παιδί.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν εφαρμόζεται.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται σύμφωνα με τις κατηγορίες συχνότητας κατά CIOMS.

Πολύ συχνές $\geq 10\%$,

Συχνές $\geq 1\%$,

Όχι συχνές $\geq 0.1\%$ και $< 1\%$

Σπάνιες $\geq 0,01\%$ και $< 0,1\%$

Πολύ σπάνιες $< 0,01\%$.

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις:

Όχι συχνές Επιλοίμωξη από *Candida*

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Όχι συχνές Λευκοπενία, ουδετεροπενία, θρομβοκυτοπενία

Σπάνιες Αναιμία, αιμορραγικές εκδηλώσεις (συμπεριλαμβανομένων πορφύρας, επίσταξης, παράτασης του χρόνου αιμορραγίας), ηωσινοφιλία, αιμολυτική αναιμία.

Πολύ σπάνιες Ακοκκιοκυττάρωση, θετικό άμεσο τεστ Coombs, πανκυτταροπενία, παράταση χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης, παράταση χρόνου προθρομβίνης, θρομβοκυττάρωση

Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος

Όχι συχνές Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Σπάνιες Αναφυλακτικές/αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις (περιλαμβανομένου shock)

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Πολύ σπάνιες Μειωμένη αλβουμίνη αίματος, μειωμένη γλυκόζη αίματος, μειωμένη ολική

πρωτεΐνη αίματος, υποκαλιαμία

Διαταραχές νευρικού συστήματος

Όχι συχνές Κεφαλαλγία, αϋπνία

Σπάνιες Μυϊκή αδυναμία, ψευδαισθήσεις, σπασμοί, ξηροστομία

Αγγειακές διαταραχές

Όχι συχνές Υπόταση, φλεβίτιδα, θρομβοφλεβίτιδα

Σπάνιες Έξαψη

Διαταραχές γαστρεντερικού συστήματος

Συχνές Διάρροια, ναυτία, έμετος

Όχι συχνές Δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, ίκτερος, στοματίτιδα

Σπάνιες Κοιλιακό άλγος, ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα

Διαταραχές ήπατος και χοληφόρων

Όχι συχνές Αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανφεράση

Σπάνιες Αυξημένη χολερυθρίνη, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος, αυξημένη γάμμα-γλουταμυλτρανσφεράση, ηπατίτιδα

Διαταραχές δέρματος και υποδόριου ιστού

Συχνές Εξάνθημα

Όχι συχνές Κνησμός, κνίδωση, ερύθημα

Σπάνιες Πομφολυγώδης δερματίτιδα, πολύμορφο ερύθημα, αυξημένη εφίδρωση, έκζεμα

Πολύ σπάνιες Σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση

Διαταραχές μυοσκελετικού συστήματος και συνδετικού ιστού

Σπάνιες Αρθραλγία, μυαλγία

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Όχι συχνές Αυξημένη κρεατινίνη αίματος

Σπάνιες Διάμεσος νεφρίτις, νεφρική ανεπάρκεια

Πολύ σπάνιες Αυξημένη ουρία αίματος

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Όχι συχνές Πυρετός, αντίδραση στο σημείο της ένεσης

Σπάνιες Ρίγη, κόπωση, οίδημα

Η θεραπεία με Piperacillin έχει συσχετιστεί με αυξημένα περιστατικά πυρετού και εξανθήματος σε ασθενείς με κυστική ίνωση. Έχουν αναφερθεί επίσης: ειλεός, υπερκοιλιακή και κοιλιακή ταχυκαρδία, βραδυκαρδία, αρρυθμία περιλαμβανομένου κοιλιακού και κοιλιακού ινιδισμού, καρδιακή ανακοπή, καρδιακή ανεπάρκεια, κυκλοφορική ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, μέλαινα, μετεωρισμός, αιμορραγία γαστρεντερικού, γαστρίτιδα, λόξυγγας, εμβοές ώτων, σύγχυση, κατάθλιψη, λευκόρροια, κολπίτιδα, φαρυγγίτιδα, πνευμονικό οίδημα, βρογχόσπασμος, βήχας, κνησμός γεννητικών οργάνων, αλλοίωση της γεύσης, κατακράτηση ούρων, δυσουρία, ολιγουρία, ακράτεια, φωτοφοβία και παρατεταμένη μυϊκή χάλαση.

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:

Για την Ελλάδα: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Για την Κύπρο: Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: +357 22608649, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας με TAZOREX μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Η πλειονότητα των αντιδράσεων που παρατηρήθηκαν, συμπεριλαμβανομένης ναυτίας, εμέτου και διάρροιας, έχουν αναφερθεί και με τη συνήθη συνιστώμενη δοσολογία. Εάν χορηγηθούν ενδοφλεβίως δόσεις υψηλότερες από τις συνιστώμενες, οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν νευρομυική διέγερση ή σπασμούς (ειδικά σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας).

Αντιμετώπιση της δηλητηρίασης

Δεν είναι γνωστό κάποιο ειδικό αντίδοτο. Σε επείγουσα ανάγκη, ενδείκνυται επείγοντα ιατρικά μέτρα που ισχύουν και στην περίπτωση της piperacillin. Στην περίπτωση κινητικής διεγερσιμότητας ή σπασμών μπορεί να απαιτηθεί η χορήγηση αντισπασμωδικών παραγόντων (π.χ. διαζεπάμης ή βαρβιτουρικών).

Σε περίπτωση σοβαρών (αναφυλακτικών) αντιδράσεων, θα πρέπει να εφαρμοσθεί η χορήγηση των συνηθισμένων μέτρων αντιμετώπισης (αντιισταμινικά, κορτικοστεροειδή, συμπαθητικομιμητικά φάρμακα και αν απαιτείται οξυγόνο και εξασφάλιση οδού αερισμού). Η θεραπεία πρέπει να είναι υποστηρικτική και συμπτωματική σύμφωνα με την κλινική εικόνα του ασθενή. Η υπερβολική συγκέντρωση είτε piperacillin είτε tazobactam στο αίμα μπορεί να ελαττωθεί με αιμοκάθαρση (βλ. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες)

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: J01CR05

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η piperacillin, μία ευρέως φάσματος ημισυνθετική πενικιλίνη δραστική εναντίον πολλών GRAM (+) και GRAM (-) αερόβιων και αναερόβιων μικροοργανισμών, ασκεί μικροβιοκτόνο δράση αναστέλλοντας τη σύνθεση τόσο της κυτταρικής μεμβράνης όσο και του κυτταρικού τοιχώματος.

Η tazobactam, είναι ισχυρός αναστολέας πολλών β-λακταμασών, συμπεριλαμβανομένων των πλασμιδιακής και χρωμοσωμιακής προέλευσης ενζύμων, τα οποία συνήθως επιφέρουν ανοχή των μικροβίων στις πενικιλίνες και τις κεφαλοσπορίνες, συμπεριλαμβανομένων και των κεφαλοσπορινών τρίτης γενιάς. Η παρουσία της tazobactam στο TAZOREX επαυξάνει και επεκτείνει το αντιμικροβιακό φάσμα της piperacillin έτσι ώστε αυτό να περιλαμβάνει πολλούς μικροοργανισμούς που παράγουν β-λακταμάσες, που φυσιολογικά παρουσιάζουν ανοχή σε αυτή και σε άλλα β-λακταμικά αντιβιοτικά. Επομένως το TAZOREX συνδυάζει τις ιδιότητες ενός αντιβιοτικού ευρέως φάσματος και ενός αναστολέα β-λακταμασών.

Εναισθησία: Προτείνονται οι παρακάτω ελάχιστες ανασταλτικές πυκνότητες ως κριτήρια ευαισθησίας:

ΟΡΙΑ ΕΛΑΧΙΣΤΗΣ ΑΝΑΣΤΑΛΤΙΚΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ (MIC)			
	<i>Εναισθητοί</i>	<i>Μετρίως εναισθητοί</i>	<i>Ανθεκτικοί</i>
Εντεροβακτήρια	≤ 16 mg/L	32-64 mg/L	≥ 128 mg/L
Ψευδομονάδα	≤ 64 mg/L	-	≥ 128 mg/L

Σταφυλόκοκκος	≤ 8 mg/L	-	≥ 16 mg/L
Στρεπτόκοκκος *	≤ 1 mg/L	-	≥ 2 mg/L
Αναερόβια	≤ 32 mg/L	64 mg/L	≥ 128 mg/L

Ο επιπολασμός της επίκτητης ανοχής μπορεί να ποικίλλει χρονικά και γεωγραφικά για ορισμένα στελέχη. Είναι επιθυμητές πληροφορίες που αφορούν την μικροβιακή ανοχή στην συγκεκριμένη περιοχή, ειδικά για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων. Αυτές οι πληροφορίες αποτελούν οδηγό για την αντιμετώπιση μικροοργανισμών ευαίσθητων στο TAZOREX.

Τα τελευταία βιβλιογραφικά δεδομένα της NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) είναι:

- Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically: Approved Standard-Fifth Edition, NCCLS document M7-A5, Vol. 20 No. 2. 2000, NCCLS, Wayne, PA

Για Αναερόβια:

- Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Approved Standard-Fourth Edition, NCCLS, Wayne, PA

* Εφόσον δεν υπάρχουν επίσημες εισηγήσεις από την NCCLS για τον Στρεπτόκοκκο, γίνονται αποδεκτά τα πιο πάνω κριτήρια ευαισθησίας που προτείνονται από την Wyeth.

Μικροβιολογία: Το TAZOREX εμφανίζει ισχυρή αντιμικροβιακή δράση εναντίον μικροοργανισμών που είναι ευαίσθητοι στην piperacillin καθώς και εναντίον μικροοργανισμών που παράγουν β-λακταμάσες και είναι ανθεκτικοί στην piperacillin.

GRAM (-) μικροοργανισμοί: Στελέχη *Esperichia coli* που παράγουν ή όχι β-λακταμάση, είδη *Citrobacter* (συμπεριλαμβανομένων των *C. freundii* και *C. diversus*), είδη *Klebsiella* (συμπεριλαμβανομένων των *K. oxytoca* και *K. pneumoniae*), είδη *Enterobacter* (συμπεριλαμβανομένων των *E. clocae* και *E. aerogenes*), *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Plesiomonas shiggeloides*, *Morganella morganii*, είδη *Serratia* (συμπεριλαμβανομένων των *S. Marcescens* και *S. liquifaciens*), είδη *Salmonella*, είδη *Shigella*, *Pseudomonas aeruginosa* και άλλα είδη *Pseudomonas* (συμπεριλαμβανομένων των *P. cepacia*, *P. Maltophilia* και *P. fluorescens*), *Xanthomonas maltophilia*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, είδη *Moraxella* (συμπεριλαμβανομένης της *Branhamella catarrhalis*), είδη *Acinetobacter*, *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Pasteurella multocida*, *Yersinia*, είδη *Campylobacter* και *Gardnerella vaginalis*.

Μελέτες IN VITRO έδειξαν συνεργική δράση μεταξύ του TAZOREX και των αμινογλυκοσιδών κατά της πολυανθεκτικής *Pseudomonas aeruginosa*.

GRAM (+) μικροοργανισμοί: Στελέχη στρεπτοκόκκων που παράγουν ή όχι β-λακταμάση (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. bovis*, *S. agalactiae*, *S. viridans*, Ομάδα C, Ομάδα G), εντερόκοκκοι (*E. faecalis*, *E. faecium*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus* μη ανθεκτικός στη methicillin), *S. saprophyticus*, *S. epidermidis* (σταφυλόκοκκοι αρνητικοί στην κοαγκουλάση), κορυνοβακτηρίδια, *Listeria monocytogenes* και είδη *Nocardia*.

Αναερόβιοι μικροοργανισμοί: Αναερόβιοι μικροοργανισμοί που παράγουν ή όχι β-λακταμάση, όπως είδη *Bacteroides* (συμπεριλαμβανομένων των *B. bivius*, *B. disiens*, *B. capillosus*, *B. Melaninogenius* και *B. oralis*), η ομάδα *Bacteroides fragilis* (συμπεριλαμβανομένων των *B. fragilis*, *B. vulgatus*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. uniformis* και *B. asaccharolyticus*) καθώς και είδη *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, η ομάδα *Eubacterium*, είδη *Clostridia* (συμπεριλαμβανομένων των *C. Difficile* και *C. perfringens*), είδη *Veillonella* και *Actinomyces*.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Βιοδιαθεσιμότητα και Απορρόφηση: Η piperacillin και η tazobactam απορροφούνται πλήρως μετά από ενδοφλέβια χορήγηση και ικανοποιητικά μετά από ενδομυϊκή χορήγηση, με βιοδιαθεσιμότητα που φτάνει στο 71% για την piperacillin και στο 84% για την tazobactam.

Κατανομή και Επίπεδα στο Πλάσμα: Οι μέσες συγκεντρώσεις στο πλάσμα του συνδυασμού piperacillin και tazobactam στη σταθερή κατάσταση παρουσιάζονται στους πίνακες 1-2. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις piperacillin και tazobactam στο πλάσμα επιτυγχάνονται αμέσως μετά την ολοκλήρωση της ενδοφλέβιας έγχυσης ή ένεσης. Τα επίπεδα της piperacillin στο πλάσμα όταν χορηγείται μαζί με tazobactam, είναι όμοια με εκείνα που επιτυγχάνονται όταν ισοδύναμες δόσεις piperacillin χορηγούνται μόνες τους.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1						
ΕΠΙΠΕΔΑ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ 5-ΛΕΠΤΗ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΕΓΧΥΣΗ TAZOREX						
ΕΠΙΠΕΔΑ PIPERACILLIN ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ (mcg/ml)						
Δόση TAZOREX	5*λεπτά	30 λεπτά	1 ώρα	2 ώρες	3 ώρες	4 ώρες
(2+0.25g)	237	76	38	13	6	3
(4+0.5g)	364	165	92	37	16	7
ΕΠΙΠΕΔΑ TAZOBACTAM ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ (mcg/ml)						
Δόση TAZOREX	5*λεπτά	30 λεπτά	1 ώρα	2 ώρες	3 ώρες	4 ώρες
(2+0.25g)	23.4	8.0	4.5	1.7	0.9	0.7
(4+0.5g)	4.3	17.9	10.8	4.8	2.0	0.9
* Ολοκλήρωση της 5-λεπτης έγχυσης						

ΠΙΝΑΚΑΣ 2						
ΕΠΙΠΕΔΑ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ 30-ΛΕΠΤΗ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΕΓΧΥΣΗ TAZOREX						
ΕΠΙΠΕΔΑ PIPERACILLIN ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ (mcg/ml)						
Δόση TAZOREX	30*λεπτά	1 ώρα	1,5 ώρα	2 ώρες	3 ώρες	4 ώρες
(2+0.25g)	134	57	29	17	5	2
(4+0.5g)	298	141	87	47	16	7
ΕΠΙΠΕΔΑ TAZOBACTAM ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ (mcg/ml)						
Δόση TAZOREX	30*λεπτά	1 ώρα	1,5 ώρα	2 ώρες	3 ώρες	4 ώρες
(2+0.25g)	14.8	7.2	4.2	2.6	1.1	0.7
(4+0.5g)	33.8	17.3	11.7	6.8	2.8	1.3
* Ολοκλήρωση της 30-λεπτης έγχυσης						

Με αύξηση της δόσης πέραν του εύρους των (2+0,25)g- (4+0.5)g επιτυγχάνεται μεγαλύτερη της αναλογικής (περίπου 28%) αύξηση των επιπέδων της piperacillin/ tazobactam, κυμάνθηκε από 0,7-1,2 ώρες μετά από εφάπαξ ή πολλαπλές δόσεις. Ο χρόνος ημιζωής δεν επηρεάζεται από τη δόση ή τη διάρκεια της έγχυσης. Τόσο η piperacillin όσο και η tazobactam συνδέονται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό περίπου 30%. Η σύνδεση τόσο της piperacillin όσο και της tazobactam με τις πρωτεΐνες δεν επηρεάζεται από την παρουσία της άλλης ουσίας. Η πρωτεϊνική σύνδεση με τον μεταβολίτη της tazobactam είναι αμελητέα.

Το TAZOREX 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% της συγκέντρωσης στο πλάσμα.

Μεταβολισμός: Η piperacillin δεν υφίσταται βιομετατροπή στον άνθρωπο εκτός από έναν δευτερεύοντα αποαιθυλωμένο μικροβιολογικά ενεργό μεταβολίτη. Η tazobactam μεταβολίζεται σε έναν μεταβολίτη ο οποίος δεν έχει μικροβιολογική δράση.

Απέκκριση: Η piperacillin και tazobactam απεκκρίνονται από τα νεφρά με πειραματική διήθηση και ενεργητική απέκκριση. Η piperacillin απεκκρίνεται ταχέως αμετάβλητη και το 68% της δόσης εμφανίζεται στα ούρα. Η tazobactam και ο μεταβολίτης της αποβάλλονται κυρίως με νεφρική απέκκριση. Το 80% της δόσης εμφανίζεται ως αμετάβλητο φάρμακο και το υπόλοιπο ως μεταβολίτης. Η piperacillin, η tazobactam και η αποαιθυλωμένη piperacillin εκκρίνονται επίσης στη χολή.

Μετά από χορήγηση μιας ή πολλαπλών δόσεων TAZOREX σε υγιείς εθελοντές ο χρόνος ημιζωής της piperacillin και της tazobactam στο πλάσμα κυμάνθηκε από 0,7 έως 1,2 ώρες και ήταν ανεπηρέαστος από τη δόση ή από τη διάρκεια της έγχυσης. Οι χρόνοι ημιζωής της απέκκρισης τόσο της piperacillin όσο και της tazobactam αυξάνονται με τη μείωση της νεφρικής κάθαρσης. Δεν παρουσιάστηκαν σημαντικές αλλαγές στη φαρμακοκινητική της piperacillin λόγω της tazobactam. Η piperacillin φαίνεται ότι ελαττώνει το βαθμό απέκκρισης της tazobactam.

Έκπτωση νεφρικής λειτουργίας: Ο χρόνος ημιζωής της piperacillin και tazobactam αυξάνεται με τη μείωση της κάθαρσης κρεατινίνης. Σε σύγκριση με ασθενείς που έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία η αύξηση είναι διπλάσια και τετραπλάσια για την piperacillin και tazobactam αντίστοιχα όταν η κάθαρση της κρεατινίνης είναι μικρότερη από 20ml/min. Συνιστάται η ρύθμιση της δοσολογίας όταν η κάθαρση κρεατινίνης είναι μικρότερη από 40ml/min (βλ. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗ).

Με την αιμοκάθαρση απομακρύνεται το 30% έως 50% του TAZOREX και επιπλέον 5% της δόσης tazobactam απομακρύνεται ως μεταβολίτης της tazobactam. Με την περιτοναϊκή κάθαρση απομακρύνεται περίπου το 6% και 21% των δόσεων piperacillin και tazobactam αντίστοιχα, και έως το 18% της δόσης της tazobactam απομακρύνεται ως μεταβολίτης της tazobactam. Για τις συνιστώμενες δοσολογίες σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (βλ. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗ).

Έκπτωση ηπατικής λειτουργίας: Σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, ο χρόνος ημιζωής της piperacillin και της tazobactam αυξάνεται κατά περίπου 25% και 18% αντίστοιχα, σε σχέση με τους υγιείς εθελοντές. Ωστόσο δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας σε αυτούς τους ασθενείς.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Δεν έχουν διεξαχθεί μακροχρόνιες μελέτες καρκινογένεσης σε ζώα με TAZOREX, piperacillin ή tazobactam. Σε συγκεντρώσεις TAZOREX μέχρι 14,84/1,86 μg/τρυβλίο δεν παρατηρήθηκε μικροβιακή μετάλλαξη. Έλεγχοι που έγιναν ως προς την προγραμματίστη σύνθεση DNA (UNSCHEDULED DNA SYNTHESIS-UDS) σε συγκεντρώσεις TAZOREX μέχρι 5689/711 μg/ml, ήταν αρνητικοί. Αρνητικοί ήταν οι έλεγχοι για το TAZOREX όσον αφορά στη

μετάλλαξη σε θηλαστικά (κύτταρο ωοθήκης HPRT hamster Κίνας) σε συγκεντρώσεις μέχρι 8000/1000μg/ml. Το TAZOREX ήταν αρνητικό για κυτταρική μετάλλαξη (BALB/c-3T3) θηλαστικών, σε δοκιμασία με συγκεντρώσεις μέχρι 8/1 μg/ml. IN VIVO, το TAZOREX δεν προκάλεσε χρωμοσωμικές αλλοιώσεις σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε δόση 1500/187,5 mg/kg ενδοφλεβίως. Η δόση αυτή είναι παρόμοια με τη μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση σε άνθρωπο, με βάση την επιφάνεια του σώματος (mg/m^2). Αρνητικοί επίσης απέβησαν οι έλεγχοι μικροβιακών μεταλλάξεων με piperacillin, σε συγκεντρώσεις μέχρι 50μg/τρυβλίο. Δεν υπήρξε βλάβη του DNA σε βακτήρια (Rec assay) που εκτέθηκαν στην piperacillin σε συγκεντρώσεις μέχρι 200mg/δισκίο. Η piperacillin ήταν αρνητική στη δοκιμασία UDS (απρογραμμάτιστη σύνθεση DNA), σε συγκεντρώσεις μέχρι 10,000 mg/ml. Σε αξιολόγηση που έγινε για τη μετάλλαξη σε θηλαστικά (κύτταρα λεμφώματος ποντικού), η piperacillin ήταν θετική σε συγκεντρώσεις $\geq 2500\mu\text{g}/\text{ml}$. Η piperacillin ήταν αρνητική κατά τον έλεγχο κυτταρικής μετάλλαξης (BALB/c-3T3), σε συγκεντρώσεις μέχρι 3000μg/ml. IN VIVO, η piperacillin δεν προκάλεσε χρωμοσωμικές αλλοιώσεις σε ποντικούς σε ενδοφλέβιες δόσεις μέχρι 2000mg/kg/ημέρα ή σε αρουραίους σε ενδοφλέβιες δόσεις μέχρι 1500mg/kg/ημέρα. Οι δόσεις αυτές είναι το μισό (στους ποντικούς) ή ίδιες (στους αρουραίους) με τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο, με βάση την επιφάνεια του σώματος (mg/m^2). Σε μια άλλη δοκιμασία IN VIVO, δεν υπήρξε κυρίαρχο θανατηφόρο αποτέλεσμα όταν η piperacillin χορηγήθηκε σε αρουραίους σε ενδοφλέβιες δόσεις μέχρι 2000mg/kg/ημέρα, ποσότητα όμοια με τη μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση στον άνθρωπο με βάση την επιφάνεια του σώματος (mg/m^2). Όταν χορηγήθηκε ενδοφλεβίως piperacillin σε ποντικούς με δόσεις μέχρι 2000 mg/kg/ημέρα, ποσότητα που είναι το μισό της μέγιστης συνιστώμενης ημερήσιας δόσης στον άνθρωπο με βάση την επιφάνεια του σώματος (mg/m^2), τα ούρα από τα ζώα αυτά δεν ήταν μεταλλαξιογόνα, όταν ελέγχθηκαν σε δοκιμασία μικροβιακής μετάλλαξης. Τα βακτήρια που ενέθηκαν στην περιτοναϊκή κοιλότητα ποντικών οι οποίοι έλαβαν ενδοφλέβιες δόσεις piperacillin μέχρι 2000mg/kg/ημέρα, δεν έδειξαν αυξημένες συχνότητες μετάλλαξης. Η tazobactam ήταν αρνητική σε ελέγχους μικροβιακής μετάλλαξης, σε συγκεντρώσεις μέχρι 333 μg/ τρυβλίο. Η tazobactam ήταν αρνητική στη δοκιμασία UDS σε συγκεντρώσεις μέχρι 2000μg/ml. Επίσης, η tazobactam ήταν αρνητική σε έλεγχο μετάλλαξης σε θηλαστικά (κύτταρο ωοθήκης HPRT hamster Κίνας) σε συγκεντρώσεις μέχρι 5000μg/ml. Σε μία άλλη εξέταση για μετάλλαξη σε θηλαστικά (κύτταρα λεμφώματος μύος), η tazobactam ήταν θετική σε συγκεντρώσεις $\geq 3000\mu\text{g}/\text{ml}$. Η tazobactam ήταν αρνητική κατά τον έλεγχο κυτταρικής μετάλλαξης (BALB/c-3T3), σε συγκεντρώσεις μέχρι 900 μg/ml. Σε μία IN VITRO κυτταρογενετική εξέταση (κύτταρα πνεύμονα hamster Κίνας), η tazobactam ήταν αρνητική σε συγκεντρώσεις μέχρι 3000μg/ml. IN VIVO η tazobactam δεν προκάλεσε χρωμοσωμικές αλλοιώσεις στους αρουραίους σε ενδοφλέβιες δόσεις μέχρι 5000mg/Kg, ποσότητα που είναι κατά 230φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση στον άνθρωπο με βάση την επιφάνεια του σώματος (mg/m^2).

Ελάττωση της γονιμότητας: Μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους δεν έδωσαν ενδείξεις ελάττωσης της γονιμότητας λόγω της piperacillin, της tazobactam ή του συνδυασμού τους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

Δεν περιέχονται έκδοχα.

6.2 Ασυμβατότητες

Το TAZOREX δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φάρμακα στη σύριγγα ή στη φιάλη της έγχυσης εφόσον δεν έχει επιβεβαιωθεί η συμβατότητά τους. Όταν το TAZOREX χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με κάποιο άλλο αντιβιοτικό, τα φάρμακα θα πρέπει να χορηγούνται

χωριστά. Η ανάμιξη των β-λακταμικών αντιβιοτικών με αμινογλυκοσίδες in vitro μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αδρανοποίηση της αμινογλυκοσίδης. Ωστόσο, η αμικασίνη και η γενταμικίνη εκτιμήθηκαν να είναι συμβατές με την πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη in vitro σε συγκεκριμένα μέσα αραιώσης και σε καθορισμένες συγκεντρώσεις (βλ. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

Λόγω της χημικής του αστάθειας, το TAZOREX δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται με διαλύματα που περιέχουν μόνο διττανθρακικό νάτριο. Το TAZOREX δεν πρέπει να προστίθεται σε παράγωγα αίματος ή σε υδρολυθέντα λευκώματα. Το διάλυμα Lactated Ringer's είναι συμβατό μόνο με το σκεύασμα πιπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης και EDTA.

6.3 Διάρκεια ζωής

24 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία όχι μεγαλύτερη από 25°C. Τα ανασυσταμένα διαλύματα μπορούν να διατηρηθούν για 24 ώρες σε θερμοκρασία όχι μεγαλύτερη από 25°C ή για 48 ώρες στο ψυγείο (2-8°C).

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το προϊόν κυκλοφορεί σε μορφή στείρας λυόφιλης σκόνης σε γυάλινο φιαλίδιο. Κάθε φιαλίδιο συσκευάζεται σε χάρτινο κουτί. Το προϊόν συσκευάζεται σε κουτί του 1, των 10 και 50 φιαλιδίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Η ανασύσταση κάθε φιαλιδίου πρέπει να γίνεται με τον κατάλληλο όγκο διαλύτη σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα και με χρήση ενός από τους συμβατούς διαλύτες που αναγράφονται στον κατάλογο που ακολουθεί. Ανακινήστε μέχρι να διαλυθεί. Με συνεχή ανακίνηση, η ανασύσταση θα πρέπει να επιτευχθεί εντός 10 λεπτών.

TAZOREX (2+0,25) g/vial: ανασύσταση με 10 ml διαλύτη

TAZOREX (4+0,5) g/vial: ανασύσταση με 20 ml διαλύτη

Συμβατοί διαλύτες για ανασύσταση:

- Ενέσιμο διάλυμα Χλωριούχου νατρίου 0,9%
- Στείρο ενέσιμο ύδωρ*
- Διάλυμα Dextrose 5%
- Βακτηριοστατικό ενέσιμο ύδωρ με benzyl alcohol
- Βακτηριοστατικό ενέσιμο ύδωρ με parabens
- Βακτηριοστατικός φυσιολογικός ορός με benzyl alcohol
- Βακτηριοστατικός φυσιολογικός ορός με parabens.

Το ανασυσταθέν διάλυμα λαμβάνεται από το φιαλίδιο με σύριγγα. Μπορεί να αραιωθεί περαιτέρω έως τον επιθυμητό όγκο (π.χ. 50-150 ml) με κάποιον από τους ακόλουθους συμβατούς διαλύτες για ενδοφλέβια χορήγηση:

Συμβατοί διαλύτες για αραιώση:

- Ενέσιμο διάλυμα Χλωριούχου νατρίου 0,9%
- Στείρο ενέσιμο ύδωρ*
- Διάλυμα Dextrose 5%
- Διάλυμα Dextran 6% σε φυσιολογικό ορό

* Ο μέγιστος συνιστώμενος όγκος στείρου ενέσιμου ύδατος ανά δόση είναι 50 ml.

8. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Για την Ελλάδα και για την Κύπρο:

DEMO ABEE
Βιομηχανία Φαρμάκων
21^ο χλμ Εθνικής οδού Αθηνών-Λαμίας
145 68 Κρυονέρι Αττικής, Ελλάδα
Τηλ. 210 81 61 802
Fax. 210 81 61 587

9. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

Για την Ελλάδα: TAZOREX (4+0,5) g/vial: 56319/05
TAZOREX (2+0,25) g/vial: 58782/08
Για την Κύπρο: TAZOREX (4+0,5) g/vial: 20601

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ

Για την Ελλάδα: TAZOREX (4+0,5) g/vial: 04-05-2007
TAZOREX (2+0,25) g/vial: 18-09-2008
Για την Κύπρο: TAZOREX (4+0,5) g/vial: 05-02-2010

11. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

30/03/2018