

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TAZOPER 2.25 g İ.V. Enjeksiyonluk Liyofilize Toz İçeren Flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etken maddeler:

Her bir flakon,

Piperasilin sodyum.....2.085 g (2 g piperasiline eşdeğer)

Tazobaktam sodyum.....0.268 g (250 mg tazobaktama eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Liyofilize toz içeren flakon

Flakonlar beyaz- beyazımsı renkli, steril toz içerir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Yetişkinlerde

TAZOPER aşağıda belirtilen ve hassas organizmaların saptandığı veya şüphelenildiği sistemik ve/veya lokal bakteriyel enfeksiyonlarda endikedir :

- Alt solunum yolu enfeksiyonları; *E.coli*, *Klebsiella* sp., *Enterococci* sp., *P. aeruginosa*, *Serratia* sp., *H.influenza*, *Bacterioides* sp., ve *anerobic cocci*, metisiline duyarlı *S.aureus*.

- İdrar yolu enfeksiyonları (komplike ve basit); *E.coli*, *Klebsiella* sp., *P.aeruginosa*, *mirabilis* ve *enterococci* dahil *Proteus* sp., metisiline duyarlı *S. aureus*.

- İntra-abdominal enfeksiyonlar; *E.coli*, *P.aeruginosa*, *Enterococci* sp., *Clostridium* sp., *anerobic cocci*, *B. fragilis* dahil *Bacterioides* sp.

- Cilt ve cilt yapısı enfeksiyonları; *E.coli*, *Klebsiella* sp., *Serratia* sp., *Acinetobacter* sp., *Enterobacter* sp., *P.aeruginosa*, *indole-positive Proteus* sp., *P. mirabilis*, *B. fragilis* dahil *Bacterioides* sp., *anerobic cocci* ve *Enterococci*, metisiline duyarlı *S. aureus*.

- Bakteriyel septisemi; *E.coli*, *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *Serratia* sp., *P. mirabilis*, *S. pneumonia*, *Enterococci*, *P. aeruginosa*, *Bacterioides* sp. ve *anerobic cocci*, metisiline duyarlı *S. aureus*.

- Polimikrobik enfeksiyonlar; *E.coli*, *Klebsiella* sp., *Serratia* sp., *Acinetobacter* sp., *Enterobacter* sp., *P. aeruginosa*, *indole-pozitif Proteus* sp., *P. mirabilis*

- Jinekolojik enfeksiyonlar; *B. fragilis* dahil *Bacterioides* sp., *anerobic cocci*, *Neisseria gonorrhoeae* ve *enterococci* (*S. faecalis*)

- Kemik ve eklem enfeksiyonları; *P. aeruginosa*, *Enterococci*, *Bacterioides* sp., ve *anerobic cocci*, metisiline duyarlı *S. aureus*

- Polimikrobik enfeksiyonlar: TAZOPER, şüpheli aerobik ve anaerobik organizmalar ve metisiline duyarlı *S.aureus* dahil polimikrobik enfeksiyonlarda (intra-abdominal, cilt ve cilt yapısı, üst ve alt solunum yolları ve jinekolojik enfeksiyonlar) endikedir.

Yukarıda belirtilen endikasyonların yanı sıra, piperasiline duyarlı organizmaların neden olduğu enfeksiyonlar piperasilin içeriğinden dolayı da TAZOPER tedavisine cevap verirler. Bu nedenle, piperasiline duyarlı organizmaların ve TAZOPER'e duyarlı beta laktamaz üreten organizmaların sebep olduğu karma enfeksiyonların tedavisinde diğer bir antibiyotik takviyesine gerek yoktur.

Enfeksiyonlara yol açan organizmaları belirlemek ve TAZOPER'e duyarlılıklarını tespit etmek için, tedaviden önce uygun kültür ve duyarlılık testleri uygulanmalıdır.

2-12 yaş arası çocuklarda

TAZOPER, rüptür veya abse ile komplike olmuş apandisit, peritonit ve biliyer enfeksiyonlar da dahil olmak üzere intraabdominal enfeksiyonlar ve bir aminoglikozid ile kombine edilerek febril nötropenik enfeksiyonların tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Akut enfeksiyonlarda, klinik belirtilerin veya ateşin giderilmesinin ardından TAZOPER ile tedaviye 48 saat daha devam edilmelidir. TAZOPER'in tedavi süresi yedi ile on gündür. Doktor tarafından önerilmedikçe kullanılmamalıdır.

Uygulama şekli

TAZOPER yavaş intravenöz enjeksiyon (3-5 dakika) veya infüzyon (20-30 dakika) yoluyla verilmelidir.

Sulandırma Talimatları:

Intravenöz Enjeksiyon: Her bir TAZOPER 2.25 g flakonu aşağıdaki seyrelticilerin birinin 10 ml'si ile sulandırılmalıdır.

Sulandırma için Seyrelticiler: %0.9 enjeksiyonluk sodyum klorür, Enjeksiyonluk su, %5 Dekstroz, Bakteriostatik tuz/ paraben, Bakteriostatik su/ paraben, Bakteriostatik tuz/ benzil alkol, Bakteriostatik su/ benzil alkol.

Her bir flakon, seyrelttikten sonra eriyinceye kadar döndürerek çalkalanmalıdır.

Sürekli karıştırıldığında 5- 10 dakika içinde rekonstitüsyon oluşmalıdır.

Intravenöz İnfüzyon: Her bir TAZOPER 2.25 g flakonu seyrelticilerin birinin 10 ml'si ile sulandırılmalıdır. Sulandırılmış çözelti daha sonra aşağıda verilen intravenöz seyrelticilerin bir tanesi ile istenilen hacme (örn. 50 ml ila 150 ml) seyreltilebilir:

1. %0.9 enjeksiyonluk sodyum klorür

2. Enjeksiyonluk su**

3. %5 Dekstroz

Bu çözücüler dışında herhangi bir çözücü ile seyreltilmemelidir.

** Her bir doz için önerilen maksimum enjeksiyonluk su hacmi 50 ml'dir.

TAZOPER LAKTATLI RİNGER ÇÖZELTİLERİ İLE GEÇİMSİZDİR.

Intravenöz infüzyon için steril transfer iğnesinin bir ucu, liyofilize tozun bulunduğu flakona, diğer ucu ise yukarıda belirtilen seyrelticilerden (50-150 ml) herhangi birinin bulunduğu

ambalaja takılarak dilüe edilir ve berraklaşana kadar çalkalanır. Flakona takılı bulunan şişe askısı yardımı ile infüzyon şeklinde uygulanır. En az 30 dakikada uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği: İntravenöz doz, böbrek yetmezliği olan hastalarda veya hemodiyaliz hastalarında renal fonksiyon bozukluğunun derecesine göre ayarlanmalıdır. Önerilen günlük dozlar aşağıdaki gibidir:

RENAL FONKSİYON BOZUKLUĞU OLAN YETİŞKİNLER İÇİN İNTRAVENÖZ DOZAJ TABLOSU

Kreatinin Klerensi (ml/dak.)	Önerilen TAZOPER Dozajı
20-80	12 g/1.5 g/gün bölünmüş dozlarda 4 g/500 mg 8 saatte bir
< 20	8 g/1 g/gün bölünmüş dozlarda 4 g/500 mg 12 saatte bir

TAZOPER'in hemodiyaliz hastaları için maksimum günlük dozu 8 g/1.0 g'dır. Ayrıca, hemodiyaliz piperasilinin %30-50'sini 4 saat içinde uzaklaştıracağından her bir diyaliz periyodundan sonra 2 g/250 mg TAZOPER takviye dozu uygulanmalıdır. Böbrek bozukluğu ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması için TAZOPER serum düzeylerinin ölçülmesi de yardımcı olacaktır.

Böbrek yetmezliği olan 2 ila 12 yaş arası çocuklara aşağıda belirtilen doz ayarlaması önerilir.

BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN 2 İLA 12 YAŞ ARASI ÇOCUKLAR İÇİN DOZ AYARLAMASI

Kreatinin Klerensi (ml/dak.)	Önerilen TAZOPER Dozajı
≥40	Ayarlama gerekmez
20-39	90 mg/kg 8 saatte bir (13.5 g/gün'ü aşmayacak şekilde)
< 20	90 mg/kg 12 saatte bir (9 g/gün'ü aşmayacak şekilde)

Kilosu 50 kg'dan az olan hemodiyaliz hastası çocuklar için önerilen doz 8 saatte bir 45 mg/kg'dır.

Bu tablo ortalama değerleri vermektedir. Her hasta toksisite belirtileri için yakından takip edilmeli ve ilacın doz ve sıklığı buna göre ayarlanmalıdır.

Karaciğer yetmezliği: Karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozaj ayarlaması gerekli değildir.

Pediyatrik popülasyon: 2 yaşın altındaki çocuklarda TAZOPER, yeterli veriler elde edilene dek önerilmemelidir.

Yetişkinler ve 12 yaşın üzerindeki normal böbrek fonksiyonlarına sahip çocuklar için genel dozaj her 8 saatte bir 4.5 g TAZOPER'dir. Toplam günlük doz, enfeksiyonun şiddetine ve bölgesine bağlıdır ve her altı veya sekiz saatte bir 2.25 g ila 4.5 g TAZOPER uygulanabilir.

İntraabdominal enfeksiyonu bulunan 2-12 yaş arası pediatrik hastalar: Böbrek fonksiyonu normal, ağırlığı 40 kg'a kadar çocuklarda önerilen doz 8 saatte bir 112.5 mg/kg'dır. Böbrek fonksiyonu normal ağırlığı 40kg üzeri çocuklara erişkin dozu uygulanır. Klinik belirtileri ve bulguların giderilmesinin ardından doz uygulamasına en az 48 saat devam edilmesi, empirik tedavi sonrası antibiyogram sonuçlarına göre hastanın klinik durumu ve antibiyotiklerinin yeniden değerlendirilmesi ve ilacın kullanılmasının uygun olması durumunda tedavinin en az beş gün, en çok 14 gün sürdürülmesi önerilmektedir.

Pediyatrik Febril Nötropeni: Febril nötropenili hastalarda bir aminoglikozid ile kombine edilerek kullanılır. Böbrek fonksiyonu normal ve ağırlığı 50 kg'dan az olan çocuklar için doz, 6 saatte bir uygulanmak üzere kg başına 80 mg piperasilin/10 mg tazobaktam olarak ayarlanmalı ve uygun dozda bir aminoglikozid ile kombine edilerek verilmelidir.

Ağırlığı 50 kg'dan fazla olan çocuklar için, uygun dozda bir aminoglikozid ile kombine edilerek, yetişkinler için geçerli dozaj önerilerine uyulmalıdır.

Geriatrik popülasyon: TAZOPER, böbrek yetmezliği vakaları dışında, yetişkinlerle aynı doz seviyelerinde uygulanabilir.

Diğer:

TAZOPER 'in Aminoglikozidlerle birlikte kullanım

Beta laktam antibiyotikleri ile aminoglikozidlerin *in vitro* inaktivasyonundan dolayı, piperasilin/tazobaktam ve aminoglikozidler ayrı uygulamada tavsiye edilir. Aminoglikozidler ile birlikte tedavi önerildiğinde piperasilin/ tazobaktam ve aminoglikozidler ayrı seyreltilmeli ve rekonstitüe edilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

TAZOPER kullanımı, beta-laktamlar (penisilinler ve sefalosporinler dahil) ya da beta laktamaz inhibitörlerinin herhangi birine karşı allerjik reaksiyonları olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Penisilinlerle tedavi gören hastalarda, ciddi ve zaman zaman öldürücü anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu reaksiyonların multipl alerjenlere hassasiyeti olan hastalarda ortaya çıkma olasılığı daha fazladır.

Geçmişinde penisilin alerjisi hikayesi olan bazı hastalarda, sefalosporin tedavisi ile ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonlarının görüldüğü bildirilmiştir. TAZOPER ile tedaviye başlamadan önce, penisilinler, sefalosporinler ve diğer alerjenlere karşı daha önceki aşırı duyarlılık reaksiyonları dikkatle araştırılmalıdır. TAZOPER dahil penisilinler ile tedavide ciddi ve bazen fatal hipersensitivite (anaflaktik/anaflaktoid [şok dahil]) reaksiyonları rapor edilmiştir. TAZOPER tedavisi süresince allerjik bir reaksiyon meydana gelirse, antibiyotik kesilmelidir. Ciddi anaflaktik reaksiyonlar adrenalın ile acil tedavi gerektirebilir. Ayrıca oksijen, intravenöz steroidler ve entübasyon dahil havayollarına müdahale gerektiği şekilde uygulanmalıdır.

Antibiyotik tarafından indüklenen psödomembranöz kolit, hayati tehlike yaratabilen şiddetli, inatçı diyareyle açığa çıkabilir. Psödomembranöz kolit semptomları, antibakteriyel tedavi esnasında ya da sonrasında başlayabilir.

TAZOPER, penisilin grubu antibiyotiklerin düşük toksisite özelliklerine sahiptir, fakat yine de uzun süreli tedavilerde renal, hepatik ve hematolojik de dahil organ-sistem

fonksiyonlarının düzenli değerlendirilmesi önerilir. Özellikle uzun süreli tedavi sırasında lökopeni ve nötropeni oluşabilir. Bu nedenle periyodik hematolojik incelemeler yapılmalıdır. Beta laktam antibiyotikleri kullanan bazı hastalarda kanama vakaları görülmüştür. Bu reaksiyonlar bazı durumlarda pıhtılaşma zamanı, platelet agregasyonu ve protrombin zamanı gibi koagülasyon testlerinin bozulmasına bağlı olmakta ve böbrek yetmezliği bulunan hastalarda daha çok görülmektedir. Kanama vakaları antibiyotik tedavisinin bir sonucu olarak ortaya çıkarsa, antibiyotiğe devam edilmemeli ve uygun tedavi başlatılmalıdır.

Diğer antibiyotiklerle olduğu gibi, süperenfeksiyona sebep olabilen dirençli organizmaların özellikle uzun süreli tedavide ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Bu durumda, uygun önlemler alınmalıdır.

Diğer penisilinlerle yapılan tedavilerde olduğu gibi, özellikle böbrek fonksiyonları bozulmuş olan hastalarda yüksek dozların uygulanması halinde, konvülsiyonlar şeklinde nörolojik ataklar görülebilir.

Bu ürün, piperasilinin beher gramında 2.35 mEq (54 mg) sodyum içerdiği için, hastanın toplam sodyum alımını artırabilir. Düşük potasyum rezervleri olan hastalarda düzenli elektrolit tespitleri yapılmalı ve potansiyel olarak düşük potasyum rezervleri olan hastalar ile sitotoksik tedavi gören ya da diüretik kullanan hastalarda hipokalemi olasılığı gözönünde bulundurulmalıdır.

Karaciğer fonksiyon testlerinde hafif yükselmeler gözlenebilir.

Gonore tedavisinde kısa süreli ve yüksek dozlarda kullanılan antibiyotikler, inkübe sifilis semptomlarını maskeleyebilir veya geciktirebilir. Dolayısıyla, tedavi öncesinde, gonore hastalarında aynı zamanda sifilis de araştırılmalıdır. Şüpheli herhangi bir primer lezyon görülen hastalardan, karanlık alan incelemesi için parçalar alınmalı ve en az 4 ay süreyle serolojik testler yapılmalıdır.

TAZOPER, aminoglikozidlerle birlikte kullanıldığında, bazı *Pseudomonas aeruginosa* bakteri kültürlerine karşı sinerji gösterir. Kombine tedavi, özellikle bağışıklık sistem bozukluğu olan hastalarda başarılı olmuştur. Her iki ilaç, eksiksiz tedavi edici dozlarda kullanılmalıdır. Kültür ve duyarlılık test sonuçlarının alınmasından sonra antimikrobiyal tedavi yeniden düzenlenmelidir. Nötropenik hastalarda, TAZOPER bir aminoglikozid ilavesiyle bakteriyel enfeksiyonlarda endikedir. Nötropenik hastaların tedavisinde TAZOPER ve aminoglikozid'in tam terapötik dozları kullanılmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim biçimleri

Diğer penisilinlerde olduğu gibi Probenesid ve TAZOPER'in beraber kullanılması piperasilin ve tazobaktam için daha uzun bir yarılanma ömrü ve daha düşük renal klerens meydana getirir, bununla beraber, her iki ilacın plazma doruk konsantrasyonları etki görmez.

TAZOPER ve vankomisin arasında herhangi bir etkileşim bulunmamıştır.

Piperasilin'in, vecuronium ile eşzamanlı kullanıldığında vecuronium'un nöromüsküler blokajının uzamasında rol oynadığı düşünülmektedir. Benzer etki mekanizmalarına bağlı olarak, nondepolarizan herhangi bir kas gevşeticisinin oluşturduğu nöromüsküler blokajın, piperasilin varlığında uzaması beklenebilir.

Heparin, oral antikoagülanlar ve kanın koagülasyon sistemini ve/veya trombosit fonksiyonunu etkileyebilen diğer ilaçlarla eşzamanlı tedavi süresince koagülasyon parametreleri daha sık test edilmeli ve düzenli olarak izlenmelidir.

Piperasilin, metotreksatın itrahını azaltabilir; bu nedenle, ilaç toksisitesini önlemek için hastaların serum metotreksat düzeyleri izlenmelidir.

Uyumluluğu bilinmediğinden TAZOPER diğer ilaçlarla şırınga veya infüzyon şişesi içinde karıştırılmamalıdır. TAZOPER başka bir antibiyotik ile beraber alındığında ilaçlar ayrı ayrı uygulanmalıdırlar.

Kimyasal instabiliteden dolayı TAZOPER, tek başına sodyum bikarbonat içeren çözeltilerle kullanılmamalıdır.

TAZOPER kan ürünlerine veya albümin hidrolizatlarına ilave edilmez.

İlaç-Laboratuvar Test Etkileşimleri: Diğer penisilinlerle olduğu gibi, TAZOPER kullanımı, bakır-redüksiyon metodu kullanılan idrarda glukoz incelemesinde, hatalı-pozitif reaksiyon meydana getirebilir. Enzimatik glukoz oksidaza dayalı glukoz testlerinin kullanılması önerilir.

Piperasilin/tazobaktam ile tedavi edilen hastalarda Bio-Rad Laboratuvarlarının Platelia Aspergillus EIA (enzim-immunoassay) testinin kullanılmasıyla, hastalarda Aspergillus enfeksiyonu bulunmaksızın, pozitif test sonuçları rapor edilmiştir. Non-Aspergillus polisakkaridler ve polifuranozlar ile Bio-Rad Laboratuvarlarının Platelia Aspergillus EIA testleri arasında çapraz reaksiyonlar rapor edilmiştir. Bundan dolayı piperasilin/tazobaktam alan hastalarda pozitif test sonuçları dikkatlice yorumlanmalı ve diğer teşhis yöntemleri ile doğrulanmalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ embriyonel/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). Oral yoldan alınan doğum kontrol ilaçları ile etkileşimi hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Bu nedenle, tedavi süresince alternatif, etkili ve güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulanmalıdır.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebelik dönemi:

TAZOPER'in gebelikte kullanımı ile ilgili yeterli çalışmalar bulunmamaktadır. Piperasilin ve tazobaktam plasentaya geçer. Gebe kadınlarda yalnızca terapötik yararı hasta ve fetüse olan riskten daha fazla ise kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi:

Piperasilin düşük konsantrasyonlarda anne sütüne geçer. Emziren kadınlarda, yalnızca terapötik yararı hasta ve bebeğe olan riskten daha fazla ise kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite:

Sıçanlarda üreme çalışmaları piperasilin, tazobaktam veya piperasilin / tazobaktamdan dolayı üretkenliğin bozulduğuna dair bir kanıt ortaya çıkarmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araba ve diğer makine çeşitlerini kullanma yeteneği üzerine etkisi bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor: eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Candida türlerinin neden olduğu süperenfeksiyon

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Lökopeni, nötropeni, trombositopeni

Seyrek : Anemi, kanama belirtileri (purpura, epistaksi, kanama süresinin uzaması dahil), eozinofili, hemolitik anemi

Çok seyrek: Agranülositoz, Coombs direkt testi pozitif, pansitopeni, kısmi tromboplastin zamanının uzaması, protrombin zamanının uzaması, trombositoz

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık reaksiyonu

Seyrek: Anafilaktik/anafilaktoid reaksiyon (şok dahil)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek: Kanda albümin azalması, kan glukozunun düşmesi, kandaki toplam proteinin azalması, hipokalemi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı, uykusuzluk

Vasküler hastalıkları

Yaygın olmayan: Düşük tansiyon, flebit, tromboflebit

Seyrek: Sıcak basması

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: İshal, bulantı, kusma

Yaygın olmayan: Kabızlık, hazımsızlık, sarılık, stomatit

Seyrek: Karın ağrısı, psödomembranöz kolit

Hepato-bilier hastalıkları

Yaygın olmayan: Alanin aminotransferazda artış, aspartat aminotransferazda artış

Seyrek: Bilirübinde artış, kandaki alkalın fosfatazda artış, gammaglutamiltransferazda artış, hepatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü

Yaygın olmayan: Prürit, ürtiker

Seyrek : Büllü dermatit, eritem müliform

Çok seyrek: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Artralji

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: Kanda kreatinin artışı

Seyrek: İnterstisyel nefrit, böbrek bozukluğu

Çok seyrek: Kan üre azotunda artış

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın olmayan: Ateş, enjeksiyon yerinde reaksiyon

Seyrek: Sertlik

Piperasilin/tazobaktam tedavisi, kistik fibrozlu hastalarda ateş ve döküntü insidansının artmasıyla ilişkilendirilmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Bilinen özel bir antidot yoktur. Ürün pazara verildikten sonra, TAZOPER ile ilgili doz aşımı olayları bildirilmiştir. Bulantı, kusma ve ishal gibi yaşanan bu olayların çoğunluğu, alışılmış önerilen dozlarla da bildirilmiştir. Önerilenden daha yüksek dozlar intravenöz yolla verilirse, hastalar nöromusküler eksitabilite ya da konvülsiyon (özellikle de böbrek yetmezliğinin varlığında) yaşayabilirler.

Hastanın klinik sunumuna uygun olarak semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

Acil bir durumda piperasilinde olduğu gibi tüm gerekli medikal önlemler endikedir.

Serumdaki aşırı piperasilin ya da tazobaktam konsantrasyonları hemodiyalizle azaltılabilir.

Motör eksitabilite veya konvülsiyon durumunda, antikonvülsif ajanlar (örn., diazepam veya barbitüratlar) endike olabilir.

Şiddetli, anafilaktik reaksiyonlar durumunda, genel önlemler başlatılmalıdır.

Şiddetli, sürekli diyare durumunda, antibiyotik etkili psödomembranöz kolit olasılığı gözönünde bulundurulmalıdır. Dolayısıyla, bu gibi vakalarda TAZOPER derhal kesilmeli ve uygun bir terapi başlatılmalıdır (örn., oral teiokoplanin veya oral vankomisin). Peristalsizmi inhibe eden ilaçlar kontrendikedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Beta-laktamaz inhibitörleri içeren penisilin kombinasyonları

ATC kodu: J01CR05

Etki mekanizması:

Birçok gram-pozitif ve gram-negatif aerobik ve anaerobik bakterilere karşı aktif, geniş spektrumlu, yarı-sentetik penisilin olan piperasilin, septum ve hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisid aktivite gösterir. Bir triazolimetil penisilanik asit sülfon olan tazobaktam, birçok beta laktamazın, özellikle penisilinlere ve üçüncü kuşak da dahil sefalosporinlere karşı genellikle direnç neden olan plazmid enzimlerin kuvvetli inhibitörüdür. TAZOPER formülasyonunda tazobaktamın varlığı, normal olarak piperasiline ve diğer beta laktam antibiyotiklerine dirençli ve beta-laktamaz üreten birçok bakterileri de içine alacak şekilde piperasilinin antibiyotik spektrumunu genişletip güçlendirir. Dolayısıyla, TAZOPER geniş spektrumlu bir antibiyotik ve bir beta laktamaz inhibitörünün özelliklerini bir araya getirir.

TAZOPER, piperasiline duyarlı mikroorganizmaların yanı sıra beta laktamaz üreten piperasiline dirençli mikroorganizmalara karşı da son derece etkilidir.

Gram-negatif bakteriler: *E. coli*, *Klebsiella* suşları (*K. oxytoca*, *K. pneumoniae* dahil), *Proteus* suşları (*P. vulgaris*, *P. mirabilis* dahil), *Salmonella* suşları, *Shigella* suşları, *Neisseria gonorrhoea*, *N. meningitidis*, *Moraxella* suşları, (*M. catarrhalis* dahil), *Haemophilus* suşları (*H. influenzae* [beta laktamaz negatif ampicilin rezistan suşlar hariç], *H. parainfluenzae* dahil), *Yersinia* suşları gibi bakterilerin plazmid aracılığıyla beta laktamaz üreten ve beta laktamaz üretmeyen birçok türleri. *Enterobacter* suşları (*E. cloacae*, *E. aerogenes* dahil), *Citrobacter* suşları (*C. freundii*, *C. diversus* dahil), *Providencia* suşları, *Morganella morganii*, *Serratia* suşları (*S. marcescens*, *S. liquifaciens* dahil), *Pseudomonas aeruginosa* ve diğer *Pseudomonas* suşları (*P. cepacia* dahil), *Xanthomonas maltophilia*, *Acinetobacter* suşları, *Providencia rettgeri* 'in birçok kromozomal beta laktamaz üreten ve beta laktamaz üretmeyen

bakteri kültürleri. *In vitro* çalışmalarda, TAZOPER ve aminoglikozidler arasında, multi-dirençli *Pseudomonas aeruginosa* 'ya karşı sinerjistik aktivite gözlenmektedir.

Gram-pozitif bakteriler: *Streptococci* (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. viridans*, Grup C, Grup G), *Enterococci* (*E. faecalis*, *E. faecium*), *Staphylococcus aureus* (metisilin/oksasiline dirençli *S. aureus* hariç), *S. epidermidisin* (metisilin/oksasiline dirençli *S. epidermis* hariç) beta laktamaz üreten ve beta laktamaz üretmeyen suşları.

Anaerobik bakteriler: *Bacteroides* suşları (*B. melaninogenicus* dahil), *Bacteroides fragilis* grubu (*B. fragilis*, *B. vulgatus*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. uniformis*, *B. asaccharolyticus* dahil) aynı zamanda *Peptostreptococcus* suşları, *Fusobacterium* suşları, *Eubacterium* grubu, *Clostridia* suşları (*C. difficile*, *C. perfringens* dahil), *Veillonella* suşları ve *Actinomyces* suşları gibi beta laktamaz üreten ve beta laktamaz üretmeyen anaeroblar.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler:

Emilim:

En yaygın uygulama yolu, i.v. bolus enjeksiyondur. Bununla beraber, intramüsküler uygulandığında da etken maddeler iyi absorbe edilir. İntramüsküler enjeksiyonu takiben piperasilin ve tazobaktamın ortalama mutlak biyoyararlanımları sırasıyla %71 ve %84'tür.

Dağılım:

Protein Bağlanması; Piperasilin ve tazobaktam bağlanması yaklaşık %30'dur ve terapötik konsantrasyon limitleri üzerinde belirgin olarak sabittir. Tazobaktam ve piperasilin bağlanması diğer bir bileşiğin varlığından etkilenmez.

Serebrospinal sıvıya geçiş; Sağlıklı gönüllülerde, 30 dakikalık 5g/0.625 g TAZOPER infüzyonunun başlangıcından 2 saat sonra, serebrospinal sıvıdaki konsantrasyonları, plazma değerlerinin %2 ila 3'ü idi.

Doruk plazma konsantrasyonlarına, i.m. enjeksiyondan sonra 40 ile 50 dakikada, i.v. infüzyonu takiben ise derhal ulaşılır. Sağlıklı yetişkinlerde, tek veya çoklu dozları takiben, TAZOPER kombinasyonunun plazma eliminasyon yarılanma ömrü 0.7 ile 1.2 saat arasında değişir. Bu yarılanma ömürleri tek başına doz veya infüzyon süresinden etkilenmezler. Nötro-penik hastalarda, bir 4.5 g TAZOPER enjeksiyonundan sonra piperasilin plazma doruk konsantrasyonu 277 mg/L, tazobaktamınki ise 34 mg/L'ye ulaşır. Plazma konsantrasyon zaman eğrileri altında kalan alanlar (AUC) 278 mg/L.h ve 41 mg/L.h idi.

TAZOPER ortalama doku konsantrasyonu plazmada %50 ila 100 oranındadır.

TAZOPER konsantrasyonları barsak mukozası, safra kesesi, safra, akciğer ve kemik gibi doku ve vücut sıvılarına geniş ölçüde dağılır.

Biyotransformasyon:

Piperasilin mikrobiyolojik olarak aktif desetil metabolitine metabolize olur. Tazobaktamın tek majör metaboliti inaktiftir.

Eliminasyon:

Piperasilin, öncelikle böbreklerden, idrarda dozun %68'i hiç değişmemiş ilaç halinde atılır. Safrada %2'ye varan oranlarda piperasilin dozu saptanmıştır. Piperasilin atılımı, tazobaktamla birlikte alınmasından etkilenmez.

Tazobaktam, öncelikle böbreklerden, idrarda dozun %80'i değişmemiş ilaç ve kalan doz da metabolit olarak atılır. Her bir bileşiğin büyüklüğü, böbrek yoluyla atılımın glomerular filtrasyon ve net aktif tübüler sekresyon ile gerçekleştiğini düşündürür. Tazobaktamın idrarla

atılımı, tahminen renal tübüler sekresyon kompetisyonuna bağlı olarak piperasilin varlığında azalmaktadır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum

TAZOPER doğrusal farmakokinetik özellik gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Böbrek Fonksiyon Bozukluğunda: TAZOPER yarılanma ömrü, azalan kreatinin klerensi ile artmaktadır. Piperasilin ve tazobaktam için normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalarla karşılaştırıldığında, 20 ml/dk'nın altında kreatinin klerensinde bu artış sırasıyla iki ve dört katıdır.

Piperasilin/ tazobaktam dozlarının %31 ila %39'u ile birlikte tazobaktam metaboliti şeklinde vücuttan uzaklaştırılan tazobaktamın % 5 oranındaki dozu, hemodiyalizle uzaklaştırılır.

Piperasilin dozunun %5'i ve tazobaktam dozunun %12,5'u peritoneal dializ ile dializata geçerken, tazobaktam dozu % 18'e kadar olan bir oranda tazobaktam metabolite şeklinde vücuttan uzaklaştırılır.

Karaciğer Fonksiyon Bozukluğunda: Piperasilin ve tazobaktam yarılanma ömürleri karaciğer bozukluğu olan hastalarda yükselmektedir. Bununla beraber, karaciğer bozukluğu olan hastalarda dozaj ayarlaması gerekli değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinogenesisite

Karsinogenesisite çalışmaları piperasilin, tazobaktam veya kombinasyonları için yürütülmemiştir.

Mutajenisite

Piperasilin/tazobaktam mikrobiyal mutajenisite testlerinde negatiftir. Piperasilin/tazobaktam A sentezi tarifesiz DNA (UDS) testinde negatiftir. Piperasilin/tazobaktam memeli nokta mutasyonu (Çin hamster yumurtalık hücresi HPRT) testinde negatiftir. Piperasilin/tazobaktam bir memeli hücre (BALB/c-3T3) transformasyon testinde negatiftir. *İn vivo*, piperasilin / tazobaktam sıçanlarda İ.V. doz kromozomal sapmaya neden olmaz.

Piperasilin mikrobiyal mutajenisite testlerinde negatiftir. Piperasiline maruz kalan bakterilerde (Rec miktarı) DNA hasarı yoktur. Piperasilin UDS testinde negatiftir. Bir memeli nokta mutasyonu (fare lenfoma hücreleri) testinde, piperasilin pozitifdir. Piperasilin bir hücre (BALB/c-3T3) transformasyon testinde negatiftir. *İn vivo*, piperasilin farelerde İ.V. doz kromozomal sapmaya neden olmaz.

Tazobaktam mikrobiyal mutajenisite testlerinde negatiftir. Tazobaktam UDS testinde negatiftir.

Tazobaktam memeli nokta mutasyonu (Çin hamster yumurtalık hücresi HPRT) testinde negatiftir.

Diğer bir memeli nokta mutasyonu (fare lenfoma hücreleri) testinde, tazobaktam pozitifdir.

Tazobaktam bir hücre (BALB/c-3T3) transformasyon testinde negatiftir. Bir *in vitro* sitojenetik (Çin hamster akciğer hücreleri) testinde, tazobaktam negatiftir. *İn vivo*, tazobaktam sıçanlarda İ.V. doz kromozomal sapmaya neden olmaz.

Üretkenliğin Bozulması

Sıçanlarda üreme çalışmaları piperasilin, tazobaktam veya piperasilin / tazobaktamdan dolayı üretkenliğin bozulduğuna dair bir kanıt ortaya çıkarmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Yardımcı madde içermez.

6.2. Geçimsizlikler

Uyumluluğu bilinmediğinden piperasilin/tazobaktam diğer ilaçlarla şırınga veya infüzyon şişesi içinde karıştırılmamalıdır. TAZOPER başka bir antibiyotik ile beraber alındığında ilaçlar ayrı ayrı uygulanmalıdır. TAZOPER'in aminoglikozidlerle *in vitro* karışımı aminoglikozidin önemli inaktivasyonu ile sonuçlanabilir.

Kimyasal instabiliteden dolayı TAZOPER, tek başına sodyum bikarbonat içeren çözeltilerle kullanılmamalıdır.

TAZOPER kan ürünlerine veya albumin hidrolizatlarına ilave edilmez.

TAZOPER LAKTATLI RİNGER ÇÖZELTİLERİ İLE GEÇİMSİZDİR.

6.3. Raf ömrü.

Raf ömrü 24 aydır.

Kullanıma hazır çözeltiler, buzdolabında (2 - 8°C) 48 saat, oda sıcaklığında 24 saat dayanıklı kalırlar. Seyreltilmiş çözeltiler buzdolabında (2-8°C), i.v. torba veya şırıngalar içinde saklandıklarında 48 saat dayanıklı kalır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Liyofilize Toz: Steril liyofilize TAZOPER tozunu içeren flakonlar 25° C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Çözeltiler: Çözeltiler, talimat doğrultusunda sulandırıldıklarında buzdolabında (2 - 8°C) 48 saat oda sıcaklığında 24 saat dayanıklı kalırlar. Seyreltilmiş çözeltiler buzdolabında (2-8°C), i.v. torba veya şırıngalar içinde saklandıklarında 48 saat dayanıklı kalır. Kullanılmayan çözelti atılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Tip III renksiz cam flakon, bromobutil lastik tıpa ve alüminyum flip-off kapak.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Mustafa Nevzat İlaç Sanayii A.Ş.

Prof. Dr. Bülent Tarcan Sok. No:5/1

34349 Gayrettepe/İstanbul

Tel : 0 (212) 337 38 00

Faks: 0 (212) 337 38 01

8. RUHSAT NUMARASI

230/94

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk tuhsat tarihi: 14.04.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ