

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TİPRAXİN 2 g/0,25 g I.V. Enjeksiyonluk/ İnfüzyonluk Çözelti Hazırlamak için Liyofilize Toz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir flakon,

Piperasilin sodyum.....2,085 g (2 g Piperasiline eşdeğer)

Tazobaktam sodyum.....0,268 g (0,25 g Tazobaktama eşdeğer)

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Liyofilize toz içeren flakon

Flakonlar beyaz veya beyaza yakın renkli, steril toz içerir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

TİPRAXİN, 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.*, *methisiline 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*.

TİPRAXİN yetişkinlerde bir aminoglikozid ile kombine edilerek febril nötropenik enfeksiyonların tedavisinde endikedir.

Polimikrobik enfeksiyonlar: TİPRAXİN, 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 TİPRAXİN tedavisine cevap verirler. Bu nedenle, piperasiline duyarlı organizmaların ve TİPRAXİN'e duyarlı β -laktamaz üreten organizmaların sebep olduğu karma enfeksiyonların tedavisinde diğer bir antibiyotik takviyesine gerek yoktur.

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

2-12 yaş arası çocuklarda

TİPRAXİN, 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 TİPRAXİN ile tedaviye 48 saat daha devam edilmelidir. TİPRAXİN'in tedavi süresi yedi ile on gündür. Doktor tarafından önerilmedikçe kullanılmamalıdır.

Yetişkinler ve 12 yaşın üzerindeki normal böbrek fonksiyonlarına sahip çocuklar için genel dozaj her 8 saatte bir 4,5 g TİPRAXİN'dir. Toplam günlük doz, enfeksiyonun şiddetine ve bölgesine bağlıdır ve her altı veya sekiz saatte bir 2,25 g ila 4,5 g TİPRAXİN uygulanabilir. Nötropenik hastalarda bir aminoglikozid ile kombine edilerek önerilen doz her 6 saatte bir 4,5 g TİPRAXİN'dir.

Intraabdominal enfeksiyonu bulunan 2-12 yaş arası pediyatrik 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.

Uygulama şekli:

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

Sulandırma Talimatları:

İntravenöz Enjeksiyon: Her bir TİPRAXİN 2,25 g flakonu aşağıdaki seyrelticilerin birinin 10 ml'si ile sulandırılmalıdır.

Sulandırma için Seyrelticiler: %0,9 enjeksiyonluk sodyum klorür, enjeksiyonluk su ve %5 dekstroz.

Her bir flakon, seyreltikten sonra eriyinceye kadar döndürerek çalkalanmalıdır. Sürekli karıştırıldığında 5- 10 dakika içinde rekonstitüsyon oluşmalıdır.

İntravenöz İnfüzyon: Her bir TİPRAXİN 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
4. %6 Dekstran (izotonik sodyum klorür)

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

İntravenöz 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 TİPRAXİN 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

TİPRAXİN'in hemodiyaliz hastaları için maksimum günlük dozu 8 g/1 g'dır. Ayrıca, hemodiyaliz piperasilinin %30-50'sini 4 saat içinde uzaklaştıracağından her bir diyaliz periyodundan sonra 2 g/250 mg TİPRAXİN takviye dozu uygulanmalıdır. Böbrek bozukluğu ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması için TİPRAXİN 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 TİPRAXİN 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 TİPRAXİN, yeterli veriler elde edilene dek önerilmemelidir.

Geriyatrik popülasyon:

TİPRAXİN, böbrek yetmezliği vakaları dışında, yetişkinlerle aynı doz seviyelerinde uygulanabilir.

TİPRAXİN'in Aminoglikozidlerle birlikte kullanımı:

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.

Birlikte uygulamanın tercih edildiği durumlarda, EDTA içeren TİPRAXİN flakon yalnızca aşağıda belirtilen aminoglikozidler ile birlikte ve belirtilen şartlarda, Y setinden veya ortak hattan infüzyon şeklinde uygulamada uyumludur.

Aşağıda belirtilen geçimlilikler sadece EDTA reformulasyonuna uygulanır.

Aminoglikozidler	TİPRAXİN (g) dozu	TİPRAXİN seyreltici hacmi (ml)	Aminoglikozid konsantrasyon aralığı*(mg/ml)	Uygun seyreltici
Amikasin	2,25, 3,375,4,5	50, 100, 150	1,75 – 7,5	%0,9'luk sodyum klorür veya % 5 dekstroz
Gentamisin	2,25, 3,375,4,5	100, 150	0,7- 3,32	% 0,9'luk sodyum klorür veya % 5 dekstroz

* Aminoglikozid dozu hastanın vücut ağırlığına, enfeksiyon derecesine (ciddi ya da hayati öneme haiz) ve renal fonksiyonuna (kreatinin klirensi) göre belirlenmelidir.

TİPRAXİN'in diğer aminoglikozidlerle geçimliliği kanıtlanmamıştır. Yalnızca yukarıdaki tabloda belirtilen TİPRAXİN dozajları ile amikasin ve gentamisinin belirtilen konsantrasyon ve seyrelticilerinin ortak hattan infüzyon ile birlikte uygulandıklarında geçimli oldukları kanıtlanmıştır. Yukarıda belirtilenden daha farklı biçimde uygulanması, aminoglikozidlerin TİPRAXİN tarafından inaktivasyonu ile sonuçlanabilir.

4.3 Kontrendikasyonlar

TİPRAXİN kullanımı,

- Aktif maddeye, diğer herhangi bir penisilin-antibakteriyle ajana veya herhangi bir yardımcı maddeye duyarlılığı olan hastalarda
- Beta-laktam etkin maddelerine (sefalosporinler, monobaktam, karbapenem dahil) karşı akut ciddi alerjik reaksiyon öyküsü olan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

TİPRAXİN tedavisine karar verirken enfeksiyonun ciddiyeti ve diğer uygun antibakteriyel ajanlara direnç prevelansı gibi faktörlere bağlı olarak geniş spektrumlu semi-sentetik penisilin kullanımının uygunluğu değerlendirilmelidir.

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

TİPRAXİN ile tedaviye başlamadan önce, penisilinler, diğer beta laktam ajanları (sefalosporin, monobaktam veya karbapenem) ve diğer alerjenlere karşı daha önceki aşırı duyarlılık reaksiyonları dikkatle araştırılmalıdır. Geçmişinde çoklu alerjenlere karşı aşırı duyarlılık hikayesi olan bazı hastalarda, TİPRAXİN dahil penisilinler ile tedavide ciddi ve bazen ölümcül aşırı duyarlılık (anaflaktik/anaflaktoid[şok dahil]) reaksiyonları rapor edilmiştir. TİPRAXİN tedavisi süresince ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonu meydana gelirse, antibiyotik kesilmelidir. Ciddi anaflaktik reaksiyonlar adrenalin veya diğer acil tedavi tedbirleri gerektirebilir. Ayrıca oksijen, intravenöz steroidler ve entübasyon dahil havayollarına müdahale gerektiği şekilde uygulanmalıdır.

TİPRAXİN alan hastalarda Steven-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroz gibi ciddi deri reaksiyonları raporlanmıştır. Eđer hastada deri döküntüsü görünür ise yakından izlenmeli ve lezyon ilerler ise TİPRAXİN kesilmelidir.

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

TİPRAXİN, 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.

β -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 tıbbi ürün her bir flakonda 4,696 mmol (108 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır. 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. TİPRAXİN 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, TİPRAXİN bir aminoglikozid ilavesiyle bakteriyel enfeksiyonlarda endikedir. Nötropenik hastaların tedavisinde TİPRAXİN ve aminoglikozid'in tam terapötik dozları kullanılmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer penisilinlerde olduğu gibi Probenesid ve TİPRAXİN'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.

TİPRAXİN ve vankomisin arasında herhangi bir etkileşim bulunmamıştır.

Piperasilin'in, veküronyum ile eşzamanlı kullanıldığında veküronyum'un nöromüsküler blokajının uzamasında rol oynadığı düşünülmektedir. Benzer etki mekanizmalarına bağlı olarak, non-depolarizan 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 tedavisi 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 TİPRAXİN diğer ilaçlarla şırınga veya infüzyon şişesi içinde karıştırılmamalıdır. TİPRAXİN başka bir antibiyotik ile beraber alındığında ilaçlar ayrı ayrı uygulanmalıdır.

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

Piperasilin tek başına veya tazobaktam ile birlikte normal renal fonksiyonu olan kişilerde veya hafif-orta şiddetli renal yetmezliği olan hastalarda tobramisin farmakokinetiğini anlamlı olacak şekilde değiştirmez. Piperasilin, tazobaktam ve M1 metabolitlerinin farmakokinetikleri de tobramisin uygulanmasından anlamlı şekilde etkilenmez.

Tobramisin ve gentamisinin piperasilin ile inaktivasyonu ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda gözlenmiştir.

TİPRAXİN kan ürünlerine veya albümin hidrolizatlarına ilave edilmez.

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

İdrarda protein ölçümünde kullanılan kimyasal metotlar hatalı-pozitif sonuca yönlendirebilir. Kâğıt yöntemi ile protein ölçümü etkilenmez.

Direkt Coombs testi pozitif olabilir.

Piperasilin/tazobaktam ile tedavi edilen hastalarda Bio-Rad Laboratuvarlarının Platelia Aspergillus EIA (enzim-immunoassay) testinin kullanılmasıyla, hastalarda Aspergillus infeksiyonu 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):

Yeterli veri yoktur.

Gebelik dönemi:

TİPRAXİN'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.

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)

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi:

Piperasilin düşük konsantrasyonlarda anne sütüne geçer. Tazobaktamın anne sütündeki konsantrasyonu ile ilgili bir çalışma yapılmamıştır. Emziren kadınlarda, yalnızca terapötik yararı hasta ve bebeğe olan riskten daha fazla ise kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite:

DeneySEL 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, nütropeni, 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, trombositemi

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 hastalıklar

Yaygın olmayan: Düşük tansiyon, flebit, tromboflebit

Seyrek: Sıcak basması

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: İshal, bulantı, kusma

Yaygın olmayan: Kabızlık, hazımsızlık, sarılık, stomatit

Seyrek: Karın ağrısı, psödomembranöz kolit

Hepatobilyer hastalıklar

Yaygın olmayan: Alanin aminotransferazda artış, aspartat aminotransferazda artış

Seyrek: Bilirübinde artış, kandaki alkalın fosfatazda artış, gamma- glutamiltransferaz'da artış, hepatit

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

Yaygın: Döküntü (makulopapüler döküntü dahil)

Yaygın olmayan: Prürit, ürtiker

Seyrek: Büllü dermatit, eritem mültiform, eksantem

Çok seyrek: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz

Kas-iskelet, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Seyrek: Artralji, miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Kanda kreatinin artışı

Seyrek: İnterstisyel nefrit, böbrek bozukluğu

Çok seyrek: Kan üre azotunda artış

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Ateş, enjeksiyon yerinde reaksiyon

Seyrek: Sertlik

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 0008; faks: 03122183599)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Bilinen özel bir antidot yoktur. Ürün pazara verildikten sonra, piperasilin/tazobaktam 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, anaflaktik reaksiyonlar durumunda, genel önlemler başlatılmalıdır.

Şiddetli, sürekli diyare durumunda, antibiyotik etkili psödomembranöz kolit olasılığı gözönünde bulundurulmalıdır. Dolayısıyla, bu gibi vakalarda TİPRAXİN 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 grup: Beta-laktamaz inhibitörleri içeren penisilin kombinasyonları

ATC kodu: J01 CR 05

Etki mekanizması:

TİPRAXİN (Steril piperasilin sodyum/tazobaktam sodyum), yarı sentetik antibiyotik piperasilin sodyum ve β -laktamaz inhibitörü tazobaktam sodyumdan oluşan intravenöz uygulamaya yönelik bir enjektabl antibakteriyeldir. Böylece, piperasilin/tazobaktam geniş spektrumlu bir antibiyotiğin ve bir β -laktamaz inhibitörünün özelliklerini birleştirir.

Piperasilin sodyum, septum oluşumunu ve hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisidal etki gösterir. Piperasilin ve diğer β -laktam antibiyotikler, duyarlı organizmalarda hücre duvarı peptidoglikan biyosentezinin son transpeptidasyon basamağını yürüten bakteriyel enzimler olan penisilin bağlayıcı proteinlerle (PBP'ler) etkileşim göstererek bu basamağı bloke eder. In vitro, piperasilin çeşitli gram-pozitif ve gram-negatif aerobik ve anaerobik bakterilere karşı aktiftir.

Piperasilin, kimyasal olarak piperasilini ve diğer β -laktam antibiyotikleri inaktive eden belli β -laktamaz enzimleri içeren bakterilere karşı düşük aktivite gösterir. PBP'ler için düşük afinitesi nedeniyle çok az intrinsik antimikrobiyal aktiviteye sahip tazobaktam sodyum, bu dirençli organizmaların birçoğuna karşı piperasilin aktivitesini geri kazandırabilir veya artırabilir. Tazobaktam, sınıf A β -laktamazların çoğu (penisilinazlar, sefalosporinazlar ve genişletilmiş spektrumlu enzimler) için güçlü bir inhibitördür. Sınıf A karbapenemazlara ve sınıf D β -laktamazlara karşı değişken bir aktivitesi vardır. Çoğu C sınıfı sefalosporinlere karşı aktif değildir ve Sınıf B metallo- β -laktamazlara karşı inaktiftir.

Enzim preparatları olarak test edildiğinde piperasilin/tazobaktamın iki özelliği, tazobaktam ve diğer inhibitörler tarafından daha az inhibe edilen β -laktamazları içeren bazı organizmalara karşı aktivite artışına neden olur: tazobaktam, önerilen doz rejimiyle elde edilen tazobaktam düzeylerinde kromozomal aracılı β -laktamazları indüklemeyi ve piperasilin, bazı β -laktamazların etkisine karşı göreceli şekilde refrakterdir.

Tazobaktam olsun veya olmasın diğer β -laktam antibiyotikler gibi piperasilin, duyarlı organizmalara karşı zamana bağımlı bakterisidal aktivite gösterir.

Direnç mekanizması:

β -laktam antibiyotiklere karşı direnç ile ilgili üç majör mekanizma mevcuttur: hedef PBP'lerde antibiyotikler için afinitenin azalmasıyla sonuçlanan değişimler, antibiyotiklerin bakteriyel β -laktamazlar yoluyla parçalanması ve antibiyotiklerin geri alımında veya aktif efluksunda azalmaya bağlı olarak düşük intraselüler antibiyotik düzeyleri.

Gram-pozitif bakterilerde, piperasilin/tazobaktam dahil β -laktam antibiyotiklere karşı primer direnç mekanizması, PBP'lerdeki değişimlerdir. Bu mekanizma, stafilokoklarda metisilin direncinden ve Streptococcus pneumoniae'de ve viridans grup streptokoklarda penisilin direncinden sorumludur. PBP'lerdeki değişimlerin neden olduğu direnç, Haemophilus influenzae ve Neisseria gonorrhoeae gibi seçici gram-negatif türlerde de oluşur. Piperasilin/tazobaktam, β -laktam antibiyotiklerine direncin PBP'lerdeki değişimlerle belirlendiği suşlara karşı aktif değildir. Yukarıda belirtildiği gibi, tazobaktam ile inhibe edilmeyen bazı β -laktamazlar mevcuttur.

Bakterilerin piperasilin/tazobaktama karşı in vitro duyarlılığını belirlemek için metodoloji:

Duyarlılık testleri, Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) tarafından tanımlananlar gibi, standardize laboratuvar yöntemleri kullanılarak yapılmalıdır. Bunlar dilüsyon yöntemlerini (minimum inhibitör konsantrasyon, MİK, saptama) ve disk duyarlılık yöntemlerini içerir. Hem CLSI, hem de Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Avrupa Komitesi (EUCAST), bu yöntemler temelinde bazı bakteri türleri için duyarlılık yorumlayıcı kriterler sunmaktadır.

Disk difüzyon yöntemi için CLSI ve EUCAST tarafından farklı ilaç içeriğine sahip disklerin kullanıldığına dikkat edilmelidir.

Piperasilin/tazobaktamın duyarlılık testleri için CLSI yorumlayıcı kriterleri aşağıdaki tabloda listelenmektedir:

Patojen	PİPERASİLİN/TAZOBAKTAM İÇİN CLSI DUYARLILIK YORUMLAYICI KRİTERLERİ					
	Minimum Konsantrasyon (MİK); mg/L		İnhibitör (MİK); Piperasilin R	Disk ^b Difüzyon İnhibisyon Alanı (mm Çap)		R
	S	I		S	I	
<i>Enterobacteriaceae</i> ve <i>Acinetobacter baumannii</i>	≤ 16	32 - 64	≥ 128	≥ 21	18 - 20	≤ 17
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 16	32 - 64	≥ 128	≥ 21	15 - 20	≤ 14
Diğer belli seçici olmayan gram-negatif basiller ^c	-	-	-	≥ 21	18 - 20	≤ 17
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1	-	≥ 2	≥ 21	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 8	-	≥ 16	≥ 18	-	≤ 17
<i>Bacteroides fragilis</i> grubu ^d	≤ 32	64	≥ 128	-	-	-

Kaynak: Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 22nd Informational Supplement*. CLSI dokümanı M100-S22. CLSI, Wayne, PA, 2012.

S=Duyarlı. I=Orta derecede dirençli. R=Dirençli.

^a MİK'ler, 4 mg/L'lik sabit konsantrasyonda tazobaktam ve değişken konsantrasyonlarda piperasilin kullanılarak saptanmıştır.

^b CLSI yorumlayıcı kriterleri, 100 µg piperasilin ve 10 µg tazobaktam içeren disklere dayalıdır.

^c Dahil edilen organizmaların listesi için bkz. CLSI Doküman M100-S22 Tablo 2B-5.

^d *Bacteroides fragilis*'in kendisi dışında, MİK'lar yalnızca agar dilüsyonu yoluyla saptanmıştır.

Standardize duyarlılık testi prosedürleri, bu test prosedürlerinin teknik özelliklerini kontrol etmek için kalite kontrol mikroorganizmalarının kullanılmasını gerektirir. Kalite kontrol mikroorganizmaları, direnç mekanizmalarıyla ve mikroorganizma içindeki genetik ekspresyonlarıyla ilişkili intrinsik biyolojik özellikleri olan spesifik suşlardır; duyarlılık testi kalite kontrolü için kullanılan spesifik suşlar klinik açıdan önemli değildir.

CLSI metodolojisi ve duyarlılık testi yorumlayıcı kriterinde kullanılmak üzere piperasilin/tazobaktam için kalite kontrol aralıkları ve organizmalar aşağıdaki tabloda listelenmiştir:

PİPERASİLİN/TAZOBAKTAM İÇİN CLSI DUYARLILIK TESTİ YORUMLAYICI KRİTERLERİ İLE BİRLİKTE KULLANILMASI GEREKEN KALİTE KONTROL ARALIKLARI

	Minimum İnhibitör Konsantrasyon	Disk Difüzyon İnhibisyon Alanı Alan Çapı
Kalite Kontrol Suşu	mg/L olarak piperasilin aralığı	mm olarak aralık
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	1 - 4	24 - 30
<i>Escherichia coli</i> ATCC 35218	0,5 - 2	24 - 30
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	1 - 8	25 - 33
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	0,06 - 0,5	33-38
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,25 - 2	-
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	-	27 - 36
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	0,12 - 0,5 ^a	-

Bacteroides thetaiotaomicron ATCC 29741

4 - 16^a

-

Kaynak: Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 22nd Informational Supplement*. CLSI dokümanı M100-S22. CLSI, Wayne, PA, 2012.

^a Yalnızca agar dilüsyonu.

EUCAST, ayrıca bazı organizmalara karşı piperasilin/tazobaktam için klinik kırılma noktaları yayımlamıştır. CLSI gibi, EUCAST MİK duyarlılık kriterleri de 4 mg/L sabit tazobaktam konsantrasyonuna dayalıdır. Bununla birlikte, inhibisyon alanı saptaması için diskler 30 µg piperasilin ve 6 µg tazobaktam içerir. EUCAST'ın piperasilin/tazobaktam için gerekçe dökümanında; *Pseudomonas aeruginosa* için kırılma noktalarının günde 4 kez 4 g'lik dozlar için geçerli olduğu, diğer organizmalar için kırılma noktalarının ise günde 3 kez 4 g'ye dayalı olduğu belirtilmektedir. Piperasilin/tazobaktam için EUCAST kırılma noktaları aşağıdaki tabloda listelenmektedir:

PİPERASİLİN/TAZOBAKTAM İÇİN EUCAST DUYARLILIK YORUMLAYICI KRİTERLER

Patojen	S	Minimum	İnhibitör	Disk ^b Difüzyon	
		Konsantrasyon	(MİK)	İnhibisyon Alanı	
		mg/L piperasilin olarak	olarak	(mm Çap)	
			R	S	R
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 8		> 16	≥ 20	< 17
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 16		> 16	≥ 19	< 19
Gram-pozitif anaeroblar	≤ 8		> 16	-	-
Gram-negatif anaeroblar	≤ 8		> 16	-	-
Türle ilişkili olmayan	≤ 4		> 16	-	-

Kaynaklar:

EUCAST Klinik Kırılma Noktası Tablo v. 2.0, 1 Ocak 2012.

Piperasilin-tazobaktam: EUCAST klinik kırılma noktaları için gerekçe, versiyon 1.0, 22 Kasım 2010

S = Duyarlı. R = Dirençli.

^a MİK'ler, 4 mg/L'lik sabit konsantrasyonda tazobaktam ve değişken konsantrasyonlarda piperasilin kullanılarak saptanmıştır.

^b EUCAST yorumlayıcı kriterleri, 30 µg piperasilin ve 6 µg tazobaktam içeren disklere dayalıdır.

EUCAST'a göre, piperasilin/tazobaktam kırılma noktaları olmayan türler için: Stafilokoklarda duyarlılık sefoksitin/oksasilin duyarlılığından yorumlanır. Grup A, B, C ve G streptokoklar ve Streptococcus pneumoniae için duyarlılık benzilpenisilin duyarlılığından yorumlanır. Diğer streptokoklar, enterokoklar ve β-laktamaz negatif Haemophilus influenzae için duyarlılık amoksisilin-klavulanat duyarlılığından yorumlanır. Acinetobacter için EUCAST kırılma noktası yoktur. EUCAST'ın piperasilin/tazobaktam için gerekçe dökümanında; grup A, B, C ve G ile S. pneumoniae dışındaki streptokokların neden olduğu endokarditte ulusal veya uluslararası kılavuzlara başvurulması gerektiği belirtilmektedir.

EUCAST duyarlılık kırılma noktaları için kalite kontrol aralıkları¹⁵³ aşağıdaki tabloda listelenmektedir.

EUCAST DUYARLILIK TESTİ YORUMLAYICI KRİTERLERİ İLE BİRLİKTE KULLANILMASI GEREKEN PİPERASİLİN/TAZOBAKTAM İÇİN KALİTE KONTROL ARALIKLARI

Kalite Kontrol Suşu	Minimum İnhibitör Konsantrasyon mg/L olarak piperasilin aralığı	Disk Difüzyon İnhibisyon Alanı Alan Çapı mm olarak aralık
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	1 - 4	21 - 27
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	1 - 8	23 - 29

Kaynak: İç kalite kontrol için EUCAST tarafından önerilen suşlar. Versiyon 2.0, 1 Ocak 2012.

Antibakteriyel spektrum:

Piperasilin/tazobaktamın hem in vitro, hem de endike klinik enfeksiyonlarda aşağıdaki mikroorganizma suşlarının çoğuna karşı aktif olduğu gösterilmiştir.

Aerobik ve fakültatif gram-pozitif mikroorganizmalar:

Staphylococcus aureus (yalnızca metisiline duyarlı suşlar)

Aerobik ve fakültatif gram-negatif mikroorganizmalar:

Acinetobacter baumannii *Escherichia coli*

Haemophilus influenzae (β -laktamaz negatif, ampisiline dirençli izolatlar dışında)

Klebsiella pneumoniae

Pseudomonas aeruginosa (izolatın duyarlı olduğu bir aminoglikozid ile kombinasyon halinde)

Gram-negatif anaeroblar:

Bacteroides fragilis grubu (*B. fragilis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron* ve *B. vulgatus*) Aşağıdaki in vitro veriler mevcuttur ancak linik önemleri bilinmemektedir.

Aşağıdaki mikroorganizmaların en az %90'ı, piperasilin/tazobaktam için duyarlılık kırılma noktasına eşit veya daha düşük bir in vitro minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) göstermektedir. Bununla birlikte, piperasilin/tazobaktamın bu bakterilerden kaynaklanan klinik enfeksiyonların tedavisindeki güvenilirliği ve etkinliği, uygun ve iyi düzeyde kontrollü klinik çalışmalarda belirlenmemiştir.

Aerobik ve fakültatif gram-pozitif mikroorganizmalar:

Enterococcus faecalis (sadece ampisillin- veya penicillin duyarlı izolatlar) *Staphylococcus epidermidis* (yalnızca metisiline duyarlı izolatlar) *Streptococcus agalactiae*†

Streptococcus pneumoniae† (yalnızca penisiline duyarlı izolatlar)

Streptococcus pyogenes†

Viridans grubu streptococci†

Aerobik ve fakültatif gram-negatif mikroorganizmalar:

Citrobacter koseri *Moraxella catarrhalis* *Morganella morganii* *Neisseria gonorrhoeae* *Proteus mirabilis* *Proteus vulgaris* *Serratia marcescens* *Providencia stuartii* *Providencia rettgeri* *Salmonella enterica*

Gram-pozitif anaeroblar:

Clostridium perfringens

Gram-negatif anaeroblar: *Bacteroides distasonis* *Prevotella melaninogenica*

† Bunlar β -laktamaz üreten bakteri değildir ve bu yüzden sadece piperasiline duyarlıdırlar.

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:

Piperasilin ve tazobaktam bağlanması yaklaşık %30'dur ve terapötik konsantrasyon limitleri üzerinde belirgin olarak sabittir. Tazobaktam ve piperasilinin bağlanması diğer bir bileşiğin varlığından etkilenmez. Tazobaktam metabolitlerinin proteine bağlanması göz ardı edilir.

TİPRAXİN konsantrasyonları bağırsak mukozası, safra kesesi, safra, akciğer ve kemik gibi doku ve vücut sıvılarına geniş ölçüde dağılır. TİPRAXİN ortalama doku konsantrasyonu plazmada %50 ila 100 oranındadır. Diğer penisilinlerde olduğu gibi iltihapsız menenjit olan deneklerde serebrospinal sıvıya dağılım düşüktür.

Biyotransformasyon:

Doruk plazma konsantrasyonlarına, i.m. enjeksiyondan sonra 40 ile 50 dakikada, i.v. infüzyonu takiben ise derhal ulaşılır. Nötropenik hastalarda, bir 4,5 g TİPRAXİN enjeksiyonundan sonra piperasilinin plazma doruk konsantrasyonu 277 mg/L, tazobaktamınki ise 34 mg/L'ye ulaşır. Plazma konsantrasyon-zaman eğrileri altında kalan alanlar (EAA) 278 mg/L.h ve 41 mg/L.h idi.

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

Eliminasyon:

Piperasilin ve tazobaktam böbrek yoluyla atılımı glomerular filtrasyon ve tübüler sekresyon ile gerçekleşmektedir.

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. Piperasilin, tazobaktam ve desetil piperasilin de safraya salgılanır. Tazobaktamın idrarla atılımı, tahminen renal tübüler sekresyon kompetisyonuna bağlı olarak piperasilin varlığında azalmaktadır.

Sağlıklı yetişkinlerde, tek veya çoklu dozları takiben, piperasilin ve tazobaktam kombinasyonunun plazma eliminasyon yarılanma ömrü 0,7 ile 1,2 saat arasında değişir. Bu yarılanma ömürleri tek başına doz veya infüzyon süresinden etkilenmezler. Hem piperasilinin hem de tazobaktamın eliminasyon yarılanma ömürleri renal klirensin azalması ile artar.

Piperasilin farmakokinetiğinde tazobaktamdan dolayı herhangi bir anlamlı değişiklik yoktur. Piperasilinin tazobaktam klirensini çok az düşürdüğü görülür.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum

TİPRAXİN doğrusal farmakokinetik özellik gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Böbrek Fonksiyon Bozukluğunda:

TİPRAXİN yarılanma ömrü, azalan kreatinin klirensi ile artmaktadır. Piperasilin ve tazobaktam için normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalarla karşılaştırıldığında, 20 ml/dk'nın altında kreatinin klirensinde bu artış sırasıyla iki ve dört katıdır.

Piperasilin/ tazobaktam dozlarının %30 ila %50'si ile birlikte tazobaktam metaboliti şeklinde vücuttan uzaklaştırılan tazobaktamın % 5 oranındaki dozu, hemodiyalize uzaklaştırılır. Piperasilin dozunun %6'sı ve tazobaktam dozunun %21'i peritoneal dializ ile dializata geçerken, tazobaktam dozu % 18'e kadar olan bir oranda tazobaktam metaboliti 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.

Sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında hepatik sirozu olan hastalarda piperasilin ve tazobaktamın yarılanma ömürleri sırasıyla yaklaşık % 25 ve % 18 oranında artar.

Pediyatrik popülasyon

Popülasyon farmakokinetik analizinde popülasyon ortalama (SE) değeri 5,64 (0,34) ml/dak/kg ile 9 aylık ve 12 aylık hastalardaki tahmin edilen klirens yetişkinler ile karşılaştırılabilir düzeydeydi.

2-9 aylık pediyatrik hastalarda piperasilin klirens tahmini bu değerlerin %80'idir. Piperasilin dağılım hacminin popülasyon ortalaması (SE) 0,243 (0,011) l/kg olup yaştan bağımsızdır.

Gerivatrik popülasyon

Yaşlı hastaları gençler ile karşılaştırdığında piperasilin ve tazobaktamın ortalama yarılanma ömürleri sırasıyla % 32 ve % 55 daha uzundur. Fark kreatinin klirensindeki yaş ile alakalı değişikliklerden ileri geliyor olabilir.

İrk

Asya (n=9) ve Kafkas (n=9) ırklarından tek doz 4 g/0,5 g alan sağlıklı gönüllüler incelendiğinde piperasilin ve tazobaktam farmakokinetiğinde bir fark yoktur.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenite

Karsinojenisite çalışmaları piperasilin, tazobaktam veya kombinasyonları için yürütülmemiştir.

Mutajenite

Piperasilin/tazobaktam mikrobiyal mutajenisite testlerinde negatiftir. Piperasilin/tazobaktam programsız DNA sentezi (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. In vivo, piperasilin / tazobaktam sıçanlarda I.V. dozlamayla kromozom bozukluğuna neden olmaz.

Piperasilin mikrobiyal mutajenisite testlerinde negatiftir. Piperasiline maruz kalan bakterilerde (Rec tayini) 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. In vivo, piperasilin farelerde I.V. dozlamayla kromozom bozukluğuna 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 sitogenetik (Çin hamster akciğer hücreleri) testinde, tazobaktam negatiftir. In vivo, tazobaktam sıçanlarda I.V. dozlamayla kromozom bozukluğuna neden olmaz.

Üreme Toksisitesi:

Embriyo-fetal gelişim çalışmalarında, tazobaktam veya piperasilin/tazobaktam kombinasyonunun intravenöz uygulanmasından sonra teratojeniteye dair bir kanıt ortaya çıkmamıştır. Ancak maternal olarak toksik dozlarda sıçanlarda fetal vücut ağırlığında hafif azalmalar olmuştur.

Maternal toksisitesinin olduğu dozlarda piperasilin/tazobaktam kombinasyonunun intraperitoneal uygulanması yavru büyüklüğünde hafif azalma ve minör iskelet anomalilerinde artış (kemik osifikasyonunda gecikmeler) ile ilişkilendirilmiştir. Peri/postnatal gelişim, maternal toksisite ile eş zamanlı olarak bozulmuştur (yavru ağırlıklarında azalma, ölü doğumda artış, yavru ölümünde artış).

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 içermemektedir.

6.2 Geçimsizlikler

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

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

TİPRAXİN kan ürünlerine veya albumin hidrolizatlarına ilave edilmez.

6.3 Raf ömrü

Raf ömrü 24 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Ürünün kuru toz olarak saklama koşulu 25° C altındaki oda sıcaklığında 24 aydır.

Enjeksiyonluk su, %0,9 İzotonik Sodyum Klorür Çözeltisi ve %5 Dekstroz Çözeltisi ile seyreltikten sonra 25°C altında oda sıcaklığında 24 saat ve 2-8°C arasında 48 saat stabildir.

İnfüzyon için; Enjeksiyonluk su, %0,9 İzotonik Sodyum Klorür Çözeltisi, (%5 Dekstroz Çözeltisi ve %6 Dekstran Çözeltisi ile seyreltikten sonra 25°C altında oda sıcaklığında 24 saat ve 2-8°C arasında 48 saat stabildir.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Şeffaf Tip I cam flakon, bromobutil kauçuk tıpa ve alüminyum flip-off kapak kullanılmaktadır. Bir karton kutu içerisinde 1 adet flakon ve kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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 Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

34303 No:1 Küçükçekmece/İstanbul

Tel: 0212 692 92 92

Faks: 0212 697 00 24

E-mail:deva@devaholding.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2018/310

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:07.06.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ