

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TAZERACİN 4.5 g IV enjeksiyon ve infüzyon için liyofilize toz  
Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin maddeler:** Her bir flakon,

4 g piperasiline eşdeğer 4,169 g piperasilin sodyum  
500 mg tazobaktama eşdeğer 536 mg tazobaktam sodyum içerir.

#### **Yardımcı maddeler:**

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk liyofilize toz içeren flakon

Flakonlar beyaz veya hemen hemen beyaz renkli, steril toz içerir. Sulandırılan çözelti, hemen hemen renksizden, çok açık sarımsı renge kadar berrak renktedir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

TAZERACİN yetişkinlerde ve 2 yaşın üzerindeki çocuklarda aşağıdaki enfeksiyonların tedavisi için endikedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.1):

#### **Yetişkinlerde ve ergenlerde**

- Hastane kaynaklı ve ventilatöre bağlı olarak ortaya çıkan pnömoni dahil şiddetli pnömoni
- Komplike idrar yolu enfeksiyonları (piyelonefrit dahil)
- Komplike intraabdominal enfeksiyonlar
- Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (diyabetik ayak enfeksiyonları dahil)

Yukarıda sayılan enfeksiyonlardan herhangi birine bağlı olarak ortaya çıkan ya da bağlı olduğu düşünülen bakteriyemili hastaların tedavisi.

TAZERACİN bakteriyel bir enfeksiyona bağlı olduğu düşünülen ateşli nötropenik hastaların tedavisinde kullanılabilir.

Not: Geniş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae* (seftriaksona duyarlı olmayan) kaynaklı bakteriyemi için kullanımı yetişkin hastalarda önerilmez. (bkz. Bölüm 5.1)

#### **2-12 yaş arası çocuklarda**

- Komplike intraabdominal enfeksiyonlar

TAZERACİN bakteriyel bir enfeksiyona bağı olduğu düşünölen ateşli nötropenik çocukların tedavisinde kullanılabilir.

Antibakteriyel ajanların uygun kullanımı konusunda resmi kılavuzlar göz önünde tutulmalıdır.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

TAZERACİN'in dozu ve sıklığı enfeksiyonun bölgesine, şiddetine ve öngörölen patojenlere bağıdır.

#### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

##### Yetişkin ve ergen hastalar

##### Enfeksiyonlar

Genel doz her 8 saatte bir 4 g piperasilin / 0,5 g tazobaktamdır.

Nötropenik hastalarda nozokomiyal pnömoni ve bakteriyel enfeksiyonlar için önerilen doz her 6 saatte bir 4 g piperasilin / 0,5 g tazobaktam uygulamasıdır. Bu rejim özellikle şiddetli, diğere endike enfeksiyonları olan hastaların tedavisinde de uygulanabilir.

Aşağıdaki tabloda yetişkin ve ergen hastalarda endikasyona veya hastalığa göre tedavi sıklığı ve önerilen doz özetlenmiştir

Tedavi sıklığı	TAZERACİN 4 g / 0,5 g
6 saatte bir	Şiddetli pnömoni
	Bakteriyel bir enfeksiyona bağı olduğu düşünölen ateşli nötropenik yetişkinler.
8 saatte bir	Komplike idrar yolu enfeksiyonları (piyelonefrit dahil)
	Komplike intraabdominal enfeksiyonlar
	Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (diyabetik ayak enfeksiyonları dahil)

##### Uygulama şekli

TAZERACİN intravenöz infüzyonla en az 30 dakikada uygulanmalıdır.

Uygulamadan önce ilacın sulandırma talimatları için Bölüm 6.6'ya bakınız.

##### Tedavi süresi

Endikasyonların çoğu için tedavinin genel süresi 5-14 gündür. Ancak tedavi süresini enfeksiyonun şiddeti, patojenler ve hastanın klinik ve bakteriyolojik seyri yönlendirmelidir.

##### Özel popölasyonlara ilişkin ek bilgiler:

##### Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalarda intravenöz doz, böbrek yetmezliğinin derecesine göre aşağıda belirtildiği gibi ayarlanmalıdır (her hasta ilaç toksisitesi bulguları açısından yakından izlenmelidir; tıbbi ürünün dozu ve aralığı buna uygun olarak ayarlanmalıdır):

<b>Kreatinin klerensi (ml/dk)</b>	<b>Önerilen TAZERACİN dozajı</b>
> 40	Doz ayarlaması gerektirmez
20-40	Önerilen maksimum doz: 8 saatte bir 4 g / 500 mg
< 20	Önerilen maksimum doz: 12 saatte bir 4 g / 0,5 g

Hemodiyaliz 4 saat içinde piperasilinin %30-%50'sini uzaklaştırdığından hemodiyaliz alan hastalarda her diyaliz döneminden sonra ilave bir 2 g / 0,25 g piperasilin / tazobaktam dozu uygulanmalıdır.

### **Karaciğer yetmezliği**

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozaj ayarlaması gerekli değildir.

### **Pediyatrik popülasyon (2-12 yaş arası)**

#### Enfeksiyonlar

Aşağıdaki tabloda 2-12 yaşları arasında pediyatrik hastalarda endikasyona veya hastalığa göre tedavi sıklığı ve vücut ağırlığı başına doz özetlenmiştir:

<b>Ağırlık başına doz ve tedavi sıklığı</b>	<b>Endikasyon / hastalık</b>
Kg vücut ağırlığı başına 80 mg piperasilin / 10 mg tazobaktam / 6 saatte bir	Bakteriyel enfeksiyonlara bağlı olduğu düşünülen ateşli nötropenik çocuklar*
Kg vücut ağırlığı başına 100 mg piperasilin / 12,5 mg tazobaktam / 8 saatte bir	Komplike intraabdominal enfeksiyonlar*

\*30 dakikada doz başına maksimum 4 g / 0,5 g'ı aşmayacak şekilde.

#### Böbrek yetmezliği olan hastalar

İntravenöz doz akut böbrek yetmezliğinin derecesine bağlı olarak aşağıdaki gibi ayarlanmalıdır (her hasta ilaç toksisitesi bulguları açısından yakından izlenmelidir; tıbbi ürünün dozu ve aralığı buna uygun olarak ayarlanmalıdır):

<b>Kreatinin klerensi (ml/dk)</b>	<b>Önerilen TAZERACİN dozajı</b>
> 50	Doz ayarlaması gerekmez.
≤ 50	70 mg piperasilin / 8,75 mg tazobaktam / kg / 8 saatte bir

Hemodiyaliz alan çocuklarda her diyaliz döneminden sonra kg başına ilave bir 40 mg piperasilin / 5 mg tazobaktam dozu uygulanmalıdır.

### **2 yaşın altındaki çocuklarda kullanım**

TAZERACİN'in güvenliliği ve etkililiği 0-2 yaş arası çocuklarda belirlenmemiştir. Kontrollü klinik çalışmalardan veri mevcut değildir.

### **Geriyatrik popülasyon**

TAZERACİN, böbrek fonksiyonu normal veya kreatinin klirensi 40 ml/dk üzerinde olan yaşlılar için doz ayarlaması gerektirmez.

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

- Aktif maddeye, diğer herhangi bir penisilin-antibakteriyel ajana veya Bölüm 6.1'de geçen 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**

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

TAZERACİN ile tedaviye başlamadan önce, penisilinler, diğer beta laktam ajanları (sefalosporinler, monobaktam veya karbapenem) ve diğer alerjenlere karşı daha önceki aşırı duyarlılık reaksiyonları dikkatle araştırılmalıdır. Bazı hastalarda, TAZERACİN dahil penisilinler ile tedavide ciddi ve bazen ölümcül aşırı duyarlılık (anaflaktik/anaflaktoid [şok dahil]) reaksiyonları rapor edilmiştir. Bu reaksiyonlar geçmişinde çoklu alerjenlere karşı aşırı duyarlılık hikayesi olanlarda görülmesi daha olasıdır. TAZERACİN tedavisi süresince ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonu meydana gelirse, antibiyotik kesilmelidir. Ciddi anaflaktik reaksiyonlar adrenalın veya diğer acil tedavi tedbirleri gerektirebilir.

TAZERACİN alan hastalarda Stevens-Johnson sendromu toksik epidermal nekroliz, eozinofil ve sistemik semptomlarla birlikte olan ilaç reaksiyonu ve akut jeneralize eksantematöz püstülozis gibi şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar raporlanmıştır. Eğer hastalarda deri döküntüsü görülür ise yakından izlenmeli ve lezyon ilerler ise TAZERACİN kesilmelidir.

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

Özellikle uzun süreli tedavi sırasında lökopeni ve nötropeni oluşabilir. Bu nedenle periyodik hematopoetik 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.

Diğer penisilinlerle yapılan tedavilerde olduğu gibi, özellikle böbrek fonksiyonları bozulmuş olan hastalarda yüksek dozların uygulanması halinde, konvülsiyonlar (nöbetler) şeklinde nörolojik ataklar görülebilir (bkz. Bölüm 4.8).

Bu ürün, piperasilinin beher gramında 2,35 mEq (54 mg) sodyum içerdiği için, hastanın toplam sodyum alımını artırabilir. Bu durum, kontrollü sodyum diyeti uygulanan hastalarda dikkate alınmalıdır.

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.

### **Böbrek yetmezliği**

Nefrotoksisite potansiyeli nedeniyle (bkz. Bölüm 4.8), böbrek yetmezliği olan hastalarda veya hemodiyaliz hastalarında piperasilin / tazobaktam dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. İntravenöz dozajlar ve uygulama aralıkları böbrek fonksiyonu bozukluğunun derecesine göre ayarlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Büyük, çok merkezli, randomize kontrollü bir çalışmanın verileri kullanılarak yapılan sekonder bir analizde, kritik düzeyde hastalığı olan hastalarda sıklıkla kullanılan antibiyotiklerin uygulanmasından sonra glomerüler filtrasyon hızı (GFR) incelendiğinde, diğer antibiyotiklerle karşılaştırıldığında piperalisin / tazobaktam kullanımı daha düşük oranda geri dönüşümlü GFR düzelmesiyle ilişkili bulunmuştur. Bu sekonder analizde, bu hastalarda piperasilin / tazobaktamın gecikmiş renal düzelmenin bir nedeni olduğu sonucuna varılmıştır.

Piperasilin / tazobaktam ve vankomisin kombine kullanımı akut böbrek hasarı insidansında artışıyla ilişkili olabilir (bkz. Bölüm 4.5).

### **Hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH)**

Piperasilin/tazobaktam ile tedavi edilen hastalarda, genellikle 10 günden uzun tedaviye takiben HLH vakaları bildirilmiştir. HLH, aşırı sistemik inflamasyonun klinik belirti ve semptomları (örn. ateş, hepatosplenomegali, hipertrigliseridemi, hipofibrinojenemi, yüksek serum ferritin, sitopeniler ve hemofagositoz) ile karakterize edilmiş, yaşamı tehdit eden bir patolojik immün aktivasyon sendromudur. Patolojik immün aktivasyonun erken belirtilerini geliştiren hastalar derhal değerlendirilmelidir. HLH tanısı konulursa piperasilin/tazobaktam tedavisi kesilmelidir.

## **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim biçimleri**

### **Probenesid**

Diğer penisilinlerde olduğu gibi probenesid ve TAZERACİN'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.

### **Non-depolarizan kas gevşeticiler**

Piperasilinin, veküronyum ile eşzamanlı kullanıldığında veküronyum nöromusküler blokajının uzamasında rol oynadığı düşünülmektedir. Benzer etki mekanizmalarına bağlı olarak, nondepolarizan herhangi bir kas gevşeticisinin oluşturduğu nöromusküler blokajın, piperasilin varlığında uzaması beklenebilir.

### **Antikoagülanlar**

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.

### Metotreksat

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

### Aminoglikozitler

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 gözlemlenmiştir.

Piperasilin / tazobaktamın aminoglikozitlerle birlikte uygulanmasıyla ilgili bilgi için bölüm 6.2 ve 6.6'ya bakınız.

### Vankomisin

Çalışmalarda tek başına vankomisinle karşılaştırıldığında piperasilin / tazobaktam ve vankomisin eşzamanlı uygulandığı hastalarda akut böbrek hasarı insidansında artış olduğu saptanmıştır (bkz. Bölüm 4.4). Bu çalışmaların bazılarında etkileşimin vankomisin dozuna bağımlı olduğu bildirilmiştir.

Piperasilin / tazobaktam ve vankomisin arasında farmakokinetik etkileşim bildirilmemiştir.

### İlaç laboratuvar test etkileşimleri

Diğer penisilinlerle olduğu gibi, enzimatik olmayan metodun kullanıldığı idrarda glukoz incelemesinde, hatalı-pozitif reaksiyon meydana gelebilir. Bu sebeple TAZERACİN tedavilerinde, idrarda enzimatik glukoz ölçüm metodunun kullanılması gereklidir.

İdrarda protein ölçümünde kullanılan kimyasal metotlar hatalı-pozitif sonucu yönlendirebilir. Kağıt 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 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.

### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ait etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

### Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ait etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

## 4.6 Gebelik ve laktasyon

### Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

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

Yeterli veri yoktur.

### Gebelik dönemi:

TAZERACİN'in gebelikte kullanımı ile ilgili yeterli çalışmalar bulunmamaktadır.

Maternal toksik doz uygulanan hayvan çalışmalarında gelişimsel toksisite görülmüştür, ancak teratojeniteye yönelik bulgu saptanmamıştır (bkz. Bölüm 5.3). 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).

Piperasilin ve tazobaktam plasentayı geçer. Piperasilin/tazobaktam gebelikte sadece açıkça endike ise yani yalnızca beklenen yararı gebeye ve fetüse olan risklerden daha fazla ise kullanılmalıdır.

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 / Fertilité:

Sıçanlarda yürütülen bir fertilité çalışmasında tazobaktam veya piperasilin/tazobaktam kombinasyonunun periton içine uygulanmasından sonra fertilité ve çiftleşme üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

## 4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araba ve diğer makine çeşitlerini kullanma yeteneği üzerine çalışma yapılmamıştır.

## 4.8 İstenmeyen etkiler

En yaygın olarak bildirilen advers reaksiyon diyaredir (10 hastadan 1'inde görülür).

En ciddi advers reaksiyonlar arasında yer alan psödomembranöz kolit ve toksik epidermal nekroliz 10.000 hastadan 1 ila 10'unda ortaya çıkar. Pansitopeni, anafilaktik şok ve Stevens-Johnson sendromunun sıklıkları güncel mevcut verilerden hesaplanamaz.

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).

<b>Sistem Organ Sınıfı</b>	<b>Çok yaygın (≥ 1/10)</b>	<b>Yaygın (≥ 1/100 ila &lt;1/10)</b>	<b>Yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila &lt;1/100)</b>	<b>Seyrek (≥ 1/10.000 ila &lt;1/1.000)</b>	<b>Sıklığı bilinmeyen (sıklığı mevcut verilerden hesaplanamamaktadır)</b>
<b>Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar</b>		Kandida enfeksiyonu*		Psödomembranöz kolit	
<b>Kan ve lenfatik sistem hastalıkları</b>		Trombositopeni, anemi*	Lökopeni	Agranülositoz	Pansitopeni*, nötropeni, hemolitik anemi*, tromositoz*, eozinofili*
<b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>					Anafilaktoid şok*, anafilaktik şok*, anafilaktoid reaksiyon*, anafilaktik reaksiyon*, aşırı duyarlılık*
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>			Hipokalemi		
<b>Psikiyatrik hastalıklar</b>		Uykusuzluk			Deliryum*
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>		Baş ağrısı	Nöbet*		
<b>Vasküler hastalıklar</b>			Hipotansiyon, flebit, tromboflebit, ateş basması		
<b>Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar</b>				Epistaksi	Eozinofilik pnömoni
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>	İshal	Abdominal ağrı, kusma, kabızlık, bulantı, dispepsi		Stomatit	
<b>Hepatobilyer hastalıklar</b>					Hepatit*, sarılık
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>		Döküntü, kaşıntı	Eritema multiforma*, ürtiker, makülopapüler döküntü*	Toksik epidermal nekroliz*	Stevens-Johnson sendromu*, ekfoliyatif dermatit, eozinofili ve sistemik semptomlarla birlikte olan ilaç reaksiyonu (DRESS)*, akut jeneralize eksantematöz püstüloz



					(AGEP)*, büllöz dermatit, purpura
<b>Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>			Artralji, miyalji		
<b>Böbrek ve idrar yolu hastalıkları</b>					Böbrek yetmezliği, tübülointerstisyel nefrit*
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b>		Pireksi, enjeksiyon bölgesi reaksiyonu	Ürperme		
<b>Araştırmalar</b>		Alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, total protein azalması, kan albümini azalması, pozitif Coombs direkt testi, kan kreatinin artışı, kan alkale fosfataz artışı, kan üre artışı, aktive edilmiş parsiyel tromboplastinin uzaması	Kan glukozu azalması, kan bilirubin artışı, protrombin zamanının uzaması		Kanama zamanının uzaması, gama-glutamiltransferaz artışı

\*AİR pazara sunulduktan sonra tanımlanmıştır

Piperasilin tedavisi, kistik fibröz hastalarda ateş ve döküntü sıklığının artmasıyla ilişkilendirilmiştir.

#### *Beta-laktam antibiyotik sınıf etkileri*

Piperasilin / tazobaktam dahil beta-laktam antibiyotikleri ensefalopati ve konvülsiyon belirtilerine yol açabilir (bkz. Bölüm 4.4).

#### 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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

## 4.9 Doz aşımı ve tedavisi

### Belirtiler

Pazarlama sonrası, piperasilin / tazobaktam ile ilgili doz aşımı olayları bildirilmiştir. Bulantı, kusma ve diyare dahil yaşanan bu olayların çoğunluğu, önerilen normal dozlarla da bildirilmiştir. Önerilenden daha yüksek dozlar intravenöz yolla verilirse, hastalar nöromusküler eksitabilite veya konvülsiyonlar yaşayabilir (özellikle böbrek yetmezliğinin varlığında).

### Tedavi

Doz aşımı durumunda piperasilin / tazobaktam tedavisi kesilmelidir. Spesifik antidot bilinmemektedir.

Tedavi hastanın klinik sunumuna uygun olarak destekleyici ve semptomatik olmalıdır.

Serumdaki aşırı piperasilin veya tazobaktam konsantrasyonları hemodiyalizle azaltılabilir (bkz. Bölüm 4.4).

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Sistemik kullanım için antibakteriyeller, beta-laktamaz inhibitörleri içeren penisilin kombinasyonları

ATC kodu: J01CR05

### Etki mekanizması:

Geniş spektrumlu, semisentetik bir penisilin olan piperasilin septum ve hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisid etki gösterir.

Yapısal olarak penisilinlerle ilişkili bir beta laktam olan tazobaktam, penisilinlere ve sefalosporinlere karşı dirence sıklıkla neden olan birçok beta laktamazın inhibitörüdür ancak AmpC enzimlerini veya metallo beta laktamazları inhibe etmez. Tazobaktam, tek başına piperasiline direnç kazanmış çok sayıda beta laktamaz üreten bakterileri kapsayarak piperasilinin antibiyotik spektrumunu genişletir.

### Farmakokinetik / Farmakodinamik ilişki:

Piperasilinin etkililiğinin majör farmakodinamik belirleyicisinin, minimum inhibitör konsantrasyon üzerindeki süre (T>MIK) olduğu kabul edilir.

### Direnç mekanizması:

Piperasilin / tazobaktama karşı dirençle ilgili iki temel mekanizma mevcuttur:

- Tazobaktam ile inhibe edilmeyen beta laktamazlar tarafından piperasilin bileşeninin inaktivasyonu: Moleküler sınıf B,C ve D'de yer alan beta laktamazlar. Ayrıca, tazobaktam Moleküler sınıf A ve D enzim gruplarında yer alan geniş spektrumlu beta laktamazlara (ESBL) karşı koruma sağlamaz.
- Penisilin bağlayan proteinlerdeki (PBP) değişimler bakteri içindeki moleküler hedefin piperasiline olan afinitesinin azalmasına neden olur.

Ayrıca, bakteriyel membran geçirgenliğindeki değişimler ve ayrıca çoklu ilaç atım pompalarının ekspresyonu özellikle Gram-negatif bakterilerde piperasilin / tazobaktama karşı bakteriyel direnç gelişmesine neden olabilir veya katkıda bulunabilir.

### Kırılma noktaları

Piperasilin / Tazobaktam için EUCAST Klinik MİK Kırılma Noktaları (EUCAST Klinik MİK Kırılma Tablosu Versiyon 10.0, 01.01.2020'den itibaren geçerli). Duyarlılık Testi Amaçları için Tazobaktam Konsantrasyonu 4 mg/L'de Sabit Tutulur	
Patojen	Türler ile ilişkili kırılma noktaları (S≤/R>), mg/L piperasilin
Enterobakterler (önceden <i>Enterobacteriaceae</i> )	8/16
<i>Psödomonas aeruginosa</i>	<0,001/16 <sup>1</sup>
<i>Staphylococcus</i> türleri	- <sup>2</sup>
<i>Enterococcus</i> türleri	- <sup>3</sup>
<i>Streptococcus Grup A, B, C, and G</i>	- <sup>4</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	- <sup>5</sup>
<i>Viridans group streptococci</i>	- <sup>6</sup>
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25/0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	- <sup>7</sup>
Gram-pozitif anaeroblar ( <i>Clostridioides difficile</i> haricinde)	8/16
Gram-negatif anaeroblar	8/16
Türler ile ilişkili olmayan (PK/PD) kırılma noktaları	4/16

<sup>1</sup>Birkaç ajan için, EUCAST, vahşi tip organizmaları (ajanlara fenotipik olarak saptanabilir edinilmiş direnç mekanizmaları olmayan organizmalar) "Duyarlı, standart doz rejimi (S)" yerine "Duyarlı, artmış maruziyet (I)" olarak kategorize eden sınır değerler getirmiştir. Bu organizma-ajan kombinasyonları için duyarlı sınır değerler,  $S \leq 0,001$  mg/L'lik, "ölçek dışı" sınır değerleri olarak gelişigüzel listelenmiştir.

<sup>2</sup>Çoğu stafilokok, penisilinaz üreticisidir ve bazıları metisiline dirençlidir. Her iki mekanizma da onları benzilpenisilin, fenoksimetilpenisilin, ampisilin, amoksisilin, piperasilin ve tikarsiline dirençli kılar. Benzilpenisilin ve sefoksitine duyarlı olan stafilokoklar tüm penisilinlere duyarlı olarak bildirilebilir. Benzilpenisiline dirençli ancak sefoksitine duyarlı olan stafilokoklar,  $\beta$ -laktamaz inhibitör kombinasyonlarına, izoksazolilpenisilinlere (oksasilin, kloksasilin, dikloksasilin ve flukloksasilin) ve nafsiline duyarlıdır. Ağızdan verilen ajanlar için enfeksiyon bölgesinde yeterli maruziyetin sağlanmasına özen gösterilmelidir. Sefoksitine dirençli olan stafilokoklar tüm penisilinlere dirençlidir. Ampisilin duyarlı *S. saprophyticus* mecA-negatiftir ve ampisilin, amoksisilin ve piperasiline duyarlıdır (beta-laktamaz inhibitörü olsun veya olmasın).

<sup>3</sup>Ampisilin, amoksisilin ve piperasilin duyarlılığı (beta-laktamaz inhibitörü olsun veya olmasın) ampisilinden yorumlanabilir. Ampisilin direnci *E. faecalis*'te (MİK ile onaylayın) yaygın olmamasına rağmen *E. faecium*'da yaygındır.

<sup>4</sup>Streptokok A, B, C ve G gruplarının penisilinlere duyarlılığı, Streptokok grup B için fenoksimetilpenisilin ve izoksazolilpenisilinler hariç, benzilpenisilin duyarlılığından

yorumlanır. Streptokok A, B, C ve G grupları beta-laktamaz üretmez. Bir beta-laktamaz inhibitörünün eklenmesi klinik fayda sağlamaz.

<sup>5</sup>Beta-laktam direnç mekanizmalarını dışlamak için oksasilin 1 mcg disk ekran testi veya benzilpenisilin MİK testi kullanılmalıdır. Tarama negatif olduğunda (okasilin inhibisyon bölgesi  $\geq 20$  mm veya benzilpenisilin MİK  $\leq 0,06$  mg/L), “Not” içerenler de dahil olmak üzere, klinik sınır değerleri bulunan, sefaklor haricindeki tüm beta-laktam ajanlar başka test yapılmadan duyarlı olarak bildirilebilir; sefaklor ise “duyarlı, artmış maruziyet” (I) olarak rapor edilmelidir. *Streptococcus pneumoniae* beta-laktamaz üretmez. Bir beta-laktamaz inhibitörünün eklenmesi klinik fayda sağlamaz. Duyarlılık ampisiline göre (MİK veya zon çapı) yorumlanır.

<sup>6</sup>Benzilpenisiline duyarlı izolatlar için, duyarlılık benzilpenisilin veya ampisilinden yorumlanabilir. Benzilpenisiline dirençli izolatlar için, duyarlılık ampisiline göre belirlenir.

<sup>7</sup>Duyarlılık, amoksisilin-klavulanik asitten yorumlanabilir.

#### Duyarlılık

Edinilmiş direnç prevalansı coğrafi değişkenlik sergileyebilir ve seçili türler için zaman içinde değişebilir, özellikle şiddeti enfeksiyonların tedavisinde dirençle ilgili lokal bilgilere ihtiyaç duyulmaktadır. Lokal direnç prevalansı ilacın kullanımının en azından bazı enfeksiyon tipleri için tartışmalı olduğunu gösterdiğinden gerekirse uzman tavsiyesi alınmalıdır.

<b>İlişkili türlerin piperasilin / tazobaktam duyarlılığına göre gruplandırılması</b>
<b>GENELLİKLE DUYARLI OLAN TÜRLER</b>
<u>Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar</u>
<i>Enterococcus faecalis</i> (sadece ampisilin ya da penisiline duyarlı izolatlar)
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (sadece metisiline duyarlı izolatlar)
<i>Staphylococcus</i> türleri , <i>koagulaz negatif</i> (sadece metisiline duyarlı izolatlar)
<i>Streptococcus pyogenes</i> (Grup A streptokoklar) <sup>†</sup>
<i>Streptococcus agalactiae</i> (Grup B streptokoklar) <sup>†</sup>
<u>Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar</u>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Haemophilus influenza</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<u>Anaerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar</u>
<i>Clostridium</i> türleri
<i>Eubacterium</i> türleri
Anaerobik gram-pozitif koklar <sup>††</sup>
<u>Anaerobik Gram-negatif mikroorganizmalar</u>
<i>Bacteroides fragilis</i> grubu
<i>Fusobacterium</i> türleri
<i>Porphyromonas</i> türleri
<i>Prevotella</i> türleri

<b>EDİNİLMİŞ DİRENCİN SORUN OLABİLECEĞİ TÜRLER</b>
<u>Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar</u>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Streptococcus pneumonia</i> <sup>†</sup>
<i>Streptococcus viridans grubu</i> <sup>†</sup>
<u>Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar</u>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter türleri</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella pneumonia</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Providencia ssp.</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia türleri</i>
<b>DOĞAL DİRENCE SAHİP ORGANİZMALAR</b>
<u>Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar</u>
<i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar</u>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Legionella türleri</i>
<i>Ochrobactrum anthropi</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Diğer mikroorganizmalar</u>
<i>Chlamydomyces pneumonia</i>
<i>Mycoplasma pneumonia</i>
<sup>†</sup> Streptokoklar $\beta$ -laktamaz üreten bakteriler değildir; bu organizmalardaki direnç, penisilin bağlayıcı proteinlerdeki (PBP'ler) değişikliklerden kaynaklanır ve bu nedenle, duyarlı izolatlar tek başına piperasiline duyarlıdır. <i>S. Pyogenes</i> 'lerde Penisilin direnci bildirilmemiştir.
<sup>††</sup> <i>Anaerokok, Finegoldia, Parvimonas, Peptoniphilus ve Peptostreptococcus spp.</i> dahil olmak üzere

### **Merino Çalışması (ESBL üreticilerine bağlı kan dolaşımı enfeksiyonları)**

Prospektif, daha kötü olmamaya dayalı (non-inferiority), paralel gruplu, yayınlanmış randomize bir klinik çalışmada, piperasilin/tazobaktam ile kesin (örn. in vitro ile doğrulanmış duyarlılık temelinde) tedavi, meropenem ile karşılaştırıldığında, seftriaksona duyarlı olmayan *E. coli* veya *K. pneumoniae* kan dolaşımı enfeksiyonları olan yetişkin hastalarda daha kötü olmayan bir 30 günlük mortalite ile sonuçlanmamıştır.

Piperasilin/tazobaktama randomize edilen 187 hastanın toplam 23'ü (%12,3) primer sonlanım noktası olan 30 günde mortalite sonucunu karşılarken meropeneme randomize edilen 191 hastanın 7'si (%3,7) bu sonucu karşıladı (risk farkı, %8,6 [tek taraflı %97,5 CI –  $\infty$  ila %14,5]; “daha kötü olmama” için P = 0,90). Bu fark, %5'lik “daha kötü olmama” marjını karşılamadı.

Etkiler, per protokol popülasyonun analizinde tutarlıydı. 170 hastanın 18'i (%10,6) piperasilin/tazobaktam grubunda primer sonlanım noktasını karşılarken, meropenem

grubundaki 186 hastanın 7'si (%3,8) sonucu karşıladı (risk farkı, %6,8) [tek taraflı %97,5 CI, -∞ ila %12,8]; “daha kötü olmama” için P = 0,76).

4. günde klinik ve mikrobiyolojik iyileşme (sekonder sonlanım noktaları) piperasilin/tazobaktam grubundaki 177 hastanın 121'inde (%68,4) meydana gelirken, meropenem randomize edilen 185 hastanın 138'inde (%74,6) meydana geldi (risk farkı, %6,2 [%95 CI - %15,5 ila %3,1]; P = 0,19). İkincil sonuçlar için, istatistiksel testler 2 taraflıydı ve P <0,05 anlamlı kabul edildi.

Bu çalışmada, çalışma grupları arasında mortalite açısından bir dengesizlik tespit edildi. Piperasilin/tazobaktam grubunda meydana gelen ölümlerin eşlik eden enfeksiyondan çok altta yatan hastalıklarla ilişkili olduğu düşünüldü.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel Özellikler:

#### Emilim:

Piperasilin ve tazobaktam pik konsantrasyonları 4 g / 0,5 g dozunda intravenöz infüzyon yoluyla 30 dakika uygulamadan sonra sırasıyla 298 mcg/ml ve 34 mcg/ml'dir.

#### Dağılım:

Piperasilin ve tazobaktamın plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık %30'dur. Tazobaktam ve piperasilinin proteine bağlanması diğer bir bileşimin varlığından etkilenmez. Tazobaktam metabolitlerinin proteine bağlanma oranı gözardı edilebilir niteliktedir.

TAZERACİN konsantrasyonları barsak mukozası, safra kesesi, safra, akciğer ve kemik gibi doku ve vücut sıvılarına geniş ölçüde dağılır. TAZERACİN ortalama doku konsantrasyonu plazmada konsantrasyonun %50'si ila 100'ü oranındadır. Diğer penisilinlerde olduğu gibi iltihapsiz meninksleri olan deneklerde serebrospinal sıvıya dağılım düşüktür.

#### Biyotransformasyon:

Piperasilin mikrobiyolojik olarak minör aktif desetil metabolitine metabolize olur. Tazobaktamın tek metaboliti vardır ve mikrobiyolojik olarak inaktiftir.

#### Eliminasyon:

Piperasilin ve tazobaktamı böbrek yoluyla atılım glomerular filtrasyon ve tübüler sekresyon ile gerçekleşmektedir.

Piperasilin değişime uğramadan, hızla böbreklerden itrah edilir; uygulanan dozun %68'i idrarla atılır.

Tazobaktam ve metaboliti primer olarak böbreklerden itrah edilir; uygulanan dozun %80'i değişime uğramadan, geri kalanı tek metabolit olarak atılır. Piperasilin, tazobaktam ve desetil piperasilin safraya da salgılanır.

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

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

#### Doęrusallık/Doęrusal olmayan durum:

TAZERACİN doęrusal farmakokinetik özellik gösterir.

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler:**

##### Böbrek Fonksiyon Bozukluęunda:

TAZERACİN 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, hemodiyalizle uzaklaştırılır. Piperasilin dozunun %6'sı ve tazobaktam dozunun %21'i peritoneal dializ ile dializata geçerken, tazobaktam dozu %18'e kadar olan bir oranda tazobaktam metabolite şeklinde vücuttan uzaklaştırılır.

##### Karaciğer Fonksiyon Bozukluęunda:

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/dk/kg olmak üzere 9 aylık ila 12 yaş arası hastalardaki hesaplanan klirens yetişkinler ile karşılaştırılabilir düzeydeydi. 2-9 aylık pediyatrik hastalarda piperasilin klirens hesabı bu değerin %80'idir. Piperasilin dağılım hacminin popülasyon ortalaması (SE) 0,243 (0,011) l/kg olup yaştan bağımsızdır.

##### Geriyatrik 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 güvenilirlik verileri**

Tekrarlayan doz toksisitesi ve genotoksisite geleneksel çalışmalarına dayanan klinik olmayan veriler insanlar için özel bir tehlike olmadığını göstermektedir. Piperasilin / tazobaktam ile karsinojenite çalışmaları yapılmamıştır.

Tazobaktam veya piperasilin / tazobaktam kombinasyonunun intraperitoneal uygulandığı sıçanlarda yapılan bir fertilitte ve genel üreme çalışmasında, maternal toksisite ile eşzamanlı

olarak yavru büyüklüğünde azalma ve kemikleşmede gecikme ve kaburga varyasyonları olan fetüslerde artış olduğu bildirilmiştir. F1 neslinin fertilesi ve F2 neslinin embriyonik gelişmesi bozulmamıştır.

Tazobaktam veya piperasilin / tazobaktam kombinasyonunun intravenöz uygulandığı fare ve sıçanlarda yürütülen teratojenisite çalışmalarında, maternal toksik dozlarda sıçanlarda fetal vücut ağırlığında hafif azalmalar olmuş, ancak teratojenik etki görülmemiştir.

Sıçanlarda tazobaktam veya piperasilin / tazobaktam kombinasyonunun intraperitoneal uygulanmasından sonra maternal toksisite ile eşzamanlı olarak peri/postnatal gelişme (yavru ağırlıklarında azalma, ölü doğumlarda artış, yavru ölümünde artış) bozulmuştur.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Yardımcı madde içermemektedir.

### **6.2 Geçimsizlikler**

Bu tıbbi ürün, bölüm 6.6'da belirtilenler dışında başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

TAZERACİN'in başka bir antibiyotik ile beraber alındığında ilaçlar ayrı ayrı uygulanmalıdırlar. TAZERACİN aminoglikozidlerle *in vitro* karışımı aminoglikozidin önemli inaktivasyonu ile sonuçlanabilir.

Kimyasal instabiliteden dolayı TAZERACİN, sodyum bikarbonat içeren çözeltilerle kullanılmamalıdır.

Uyumluluğu bilinmediğinden TAZERACİN diğer ilaçlarla şırınga veya infüzyon şişesi içinde karıştırılmamalıdır.

TAZERACİN, geçimliliği kanıtlanmadıkça diğer ilaçlardan ayrı bir infüzyon seti ile uygulanmalıdır.

TAZERACİN Laktatlı Ringer (Hartmann's) çözeltileri ile geçimsizdir.

TAZERACİN kan ürünlerine veya albumin hidrolizatlarına ilave edilmez.

### **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 TAZERACİN tozunu içeren flakonlar 25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdırlar.



**Çözeltiler:** Ürün, %5 dekstroz, enjeksiyonluk su veya %0,9 enjeksiyonluk sodyum klorür ile buzdolabında 2-8 °C’de 48 saat, oda sıcaklığında (25°C’de) 24 saat dayanıklıdır.

Mikrobiyolojik açıdan, sulandırılmış ve seyreltilmiş solüsyonlar hemen kullanılmalıdır.

Kullanılmayan çözelti atılmalıdır.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

Tip III renksiz 25 ml cam flakon, bromobutil kauçuk tıpa ve flip-off alüminyum 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.

Sulandırma ve seyreltme aseptik koşullarda yapılmalıdır. Çözelti uygulama öncesinde parçacıklı madde ve renk değiştirme açısından görsel olarak incelenmelidir. Çözelti sadece berraksa ve partikül içermiyorsa kullanılmalıdır.

#### **Sulandırma talimatları:**

Her bir TAZERACİN 4.5 g flakonu aşağıdaki seyrelticilerin birinin 20 ml’si ile sulandırılmalıdır.

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

Her bir flakon, seyreltikten sonra eriyinceye kadar döndürerek çalkalanmalıdır.

Sürekli karıştırıldığında 5- 10 dakika içinde rekonstitüsyon oluşmalıdır.

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

TAZERACİN 4.5 g IV enjeksiyon ve infüzyon için liyofilize toz için 0,8 mm’lik (21 Gauge) bir dış çapa sahip steril hipodermik iğnelerin kullanılmasını önerir.

#### **Bu çözücüler dışında herhangi bir çözücü ile seyreltilmemelidir.**

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

TAZERACİN LAKTATLI RİNGER ÇÖZELTİLERİ ile GEÇİMSİZDİR.

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.

### **Aminoglikozitlerle birlikte kullanım**

Beta laktam antibiyotiklerle aminoglikozitlerin *in vitro* inaktivasyonundan dolayı, TAZERACİN ve aminoglikozitlerin ayrı ayrı uygulanması önerilir. Aminoglikozitlerle eşzamanlı tedavi endike olduğunda TAZERACİN ve aminoglikozit ayrı olarak sulandırılmalı ve seyreltilmelidir.

Geçimsizlikler için bakınız bölüm 6.2.

Kullanılmayan tıbbi ürünler veya atık materyaller yerel gerekliliklere uygun olarak imha edilmelidir. Tek kullanımlıdır. Kullanılmamış çözeltiyi atınız.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

İ.E. Ulagay İlaç Sanayii Türk A.Ş.  
Maslak Mah. Sümer Sok. No: 4  
Maslak Office Building Kat: 7-8  
34485 Maslak, Sarıyer/İstanbul  
Tel.: (212) 467 11 11  
Fax: (212) 467 12 12

## **8. RUHSAT NUMARASI**

252/75

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 07.08.2013  
Ruhsat yenileme tarihi: 04.01.2019

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**