

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TAZOPER 4.5 g IV enjeksiyonluk liyofilize toz içeren flakon

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Her bir flakon,

Piperasilin sodyum.....4,17 g (4 g piperasiline eşdeğer)

Tazobaktam sodyum.....0,537 g (500 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 ve 12 yaşın üzerindeki çocuklarda

TAZOPER;

- Hastane kaynaklı pnömoni ve ventilatör ilişkili pnömoni dahil komplike alt solunum yolu enfeksiyonları
- Komplike üriner sistem enfeksiyonları (pyelonefrit dahil),
- Komplike intraabdominal enfeksiyonları
- Komplike cilt ve derin doku enfeksiyonları (diyabetik ayak enfeksiyonları dahil),

Yukarıdaki enfeksiyonlarla ilişkili ya da ilişkili olabilecek bakteriyemi hastalarının tedavisinde endikedir.

TAZOPER, bakteriyel enfeksiyon şüphesiyle yüksek ateş görülen nötropenik hastaların tedavisinde kullanılabilir.

2-12 yaş arası çocuklarda

- Komplike intra-abdominal enfeksiyonları

TAZOPER, bakteriyel enfeksiyon şüphesiyle yüksek ateş görülen nötropenik çocuk hastaların tedavisinde kullanılabilir.

Antibakteriyel ajanların uygun kullanımı konusunda resmi kılavuzlar göz önünde bulundurulmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

TAZOPER'in toplam günlük dozu ve sıklığı; enfeksiyonun bölgesine, şiddetine ve patojenin türüne bağlıdır.

Yetişkinlerde ve 12 yaşın üzerindeki çocuklarda genel dozaj her 8 saatte bir 4 g/0,5 g TAZOPER'dir.

Nötropenik hastalarda, nozokomiyal pnömoni ve bakteriyel enfeksiyonlarda önerilen dozaj her 6 saatte bir 4 g/0,5 g TAZOPER'dir.

Bu rejim, TAZOPER'in endike olduğu diğer enfeksiyonların ciddi olduğu durumlarda da hastaların tedavisinde kullanılabilir.

Aşağıdaki tablo, yetişkin ve 12 yaşın üzerindeki çocuk hastalarda belirtilere göre tedavi sıklığı ve önerilen dozajı göstermektedir:

| Tedavi sıklığı | TAZOPER 4 g/0.5 g |
|-----------------------|---|
| Her 6 saatte bir defa | Şiddetli pnömoni |
| | Bakteriyel enfeksiyon şüphesiyle yüksek ateş görülen nötropenik yetişkin hastalar |
| Her 8 saatte bir defa | Komplike üriner sistem enfeksiyonları (pyelonefrit dahil) |
| | Komplike intra-abdominal enfeksiyonları |
| | Komplike cilt ve derin doku enfeksiyonları (diyabetik ayak enfeksiyonları dahil) |

2-12 yaş arası pediyatrik hastalar

Aşağıdaki tablo, 2-12 yaş arası pediyatrik hastalarda belirtilere göre tedavi sıklığı ve vücut ağırlığına bağlı önerilen dozajı göstermektedir:

| Ağırlık ve tedavi sıklığına bağlı doz | Belirtiler |
|--|--|
| Her 6 saatte bir kez kg başına 80 mg piperasilin/10 mg tazobaktam | Bakteriyel enfeksiyon şüphesiyle yüksek ateş görülen nötropenik pediyatrik hastalar* |
| Her 8 saatte bir kez kg başına 100 mg piperasilin/12,5 mg tazobaktam | Komplike intraabdominal enfeksiyonları* |

*En az 30 dakika boyunca maksimum doz 4 g/0,5 g'ı aşmamalıdır.

Tedavi süresi

Çoğu endikasyonda genel tedavi süresi 5-14 gün arasında sürmektedir. Ancak tedavi süresi enfeksiyonun şiddeti, patojenler ve hastanın klinik/bakteriyolojik ilerleyişine bağlı olarak yönlendirilmelidir.

Uygulama şekli

TAZOPER intravenöz infüzyonla en az 30 dakikada uygulanmalıdır.

Sulandırma Talimatları:

Intravenöz Enjeksiyon: Her bir TAZOPER 4.5 g flakonu aşağıdaki seyrelticilerin birinin 10 ml'si ile sulandırılmalıdır. Katı madde tamamen çözünmeli, gözle görülebilir çözünmemiş madde kalmamalı ve berrak olmalıdır.

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.

Etkili bir seyreltme sağlanabilmesi için, çözücü eklemenden önce, flakonu ters-düz ederek iyice çalkalayınız. Böylece tozun flakon çeperlerine yapışması önlenecektir. Daha sonra flakon hafif eğik iken 10 ml çözücü flakonun cidarlarına yavaş yavaş ilave edilmeli ve hızlıca çalkalanmalıdır.

Sürekli karıştırıldığında 5- 10 dakika içinde rekonstitüsyon oluşmalıdır.

Intravenöz İnfüzyon: Her bir TAZOPER 4.5 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.

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

Böbrek yetmezliği olan yetişkinlerde ve 12 yaşın üzerindeki çocuklarda intravenöz doz, böbrek yetmezliğinin derecesine göre aşağıda belirtildiği gibi ayarlanmalıdır (Her bir hasta toksisite oluşma belirtileri açısından yakından takip edilmeli; ilacın dozu ve verilme sıklığı buna göre ayarlanmalıdır):

| Kreatinin Klerensi (ml/dk) | TAZOPER (Önerilen doz) |
|-----------------------------------|--|
| >40 | Farklı doz ayarlaması gerekmemektedir. |
| 20-40 | Önerilen maksimum doz: her 8 saatte bir 4 g/0,5 g |
| < 20 | Önerilen maksimum doz: her 12 saatte bir 4 g/0,5 g |

Hemodiyaliz hastalarında, hemodiyaliz piperasilinin % 30-50'sini 4 saat içinde uzaklaştıracağından her bir diyaliz periyodundan sonra 2 g/250 mg TAZOPER takviye dozu uygulanmalıdır.

Böbrek yetmezliği olan 2-12 yaş arası pediyatrik hastalarda intravenöz doz, böbrek yetmezliğinin derecesine göre aşağıda belirtildiği gibi ayarlanmalıdır (Her bir hasta toksisite oluşma belirtileri açısından yakından takip edilmeli; ilacın dozu ve verilme sıklığı buna göre ayarlanmalıdır):

| Kreatinin Klerensi (ml/dk) | TAZOPER (Önerilen doz) |
|-----------------------------------|--|
| >50 | Farklı doz ayarlaması gerekmemektedir. |
| ≤ 50 | Her 8 saatte bir 70 mg piperasilin/8,75 mg tazobaktam/kg |

Hemodiyaliz alan pediyatrik hastalarda, her bir diyaliz periyodundan sonra 40 mg piperasilin/5 mg/kg TAZOPER takviye dozu uygulanmalıdır.

Karaciğer yetmezliği

Normal böbrek fonksiyonu veya kreatinin klirensi 40 ml/dk'nın üzerinde olan ileri yaşlı hastalarda farklı doz ayarlaması gerekmez.

Pediyatrik popülasyon

2 yaşın altındaki çocuklarda TAZOPER'in güvenlilik ve etkililiği gösterilmemiştir. Kontrollü klinik çalışma verisi mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon

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

4.3. Kontrendikasyonlar

TAZOPER kullanımı,

- Aktif maddeye, diğer herhangi bir penisilin-antibakteriyel 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

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

TAZOPER 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, TAZOPER dahil penisilinler ile tedavide ciddi ve bazen ölümcül aşırı duyarlılık (anaflaktik/anaflaktoid[şok dahil]) reaksiyonları rapor

edilmiştir. TAZOPER 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.

TAZOPER alan hastalarda Steven-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroz, eozinofili ve sistemik semptomlar ile gözlenen ilaç reaksiyonu (DRESS) ve akut jeneralize ekzantematöz püstülozis (AJEP) (Bkz. Bölüm 4.8) gibi ciddi deri reaksiyonları raporlanmıştır. Eğer hastada deri döküntüsü görünür ise yakından izlenmeli ve lezyon ilerler ise TAZOPER 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 durumda TAZOPER kesilmelidir.

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

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.

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.

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

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 göz önünde bulundurulmalıdır.

Böbrek yetmezliği

Nefrotoksisite potansiyeli sebebiyle (bkz. Bölüm 4.8), piperasilin/tazobaktam böbrek yetmezliği olan veya hemodiyaliz olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. İntravenöz dozu ve uygulama sıklığı böbrek yetmezliği derecesine göre ayarlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Çok merkezli, randomize kontrollü çalışma verilerinin ikincil analizinde, kritik hastalarda yaygın olarak kullanılan antibiyotikler ile tedavi uygulandığında glomerüler filtrasyon oranı (GFO) incelenmiştir. TAZOPER ile tedavi diğer antibiyotikler ile tedaviye göre daha düşük bir tersinir GFO ile ilişkilendirilmiştir. Bu ikincil analizde, TAZOPER'in hastalarda gecikmiş renal iyileşmeye yol açtığı sonucuna varılmıştır.

Piperasilin/tazobaktam ile vankomisin kombine tedavisi akut böbrek yetmezliğine sebep olabilir (bkz. Bölüm 4.5.).

Bu tıbbi ürün her flakonda 9,39 mEq (216 mg) sodyum içerir. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Depolarizan olmayan kas gevşeticileri

Piperasilin'in, veküronyum ile eş zamanlı 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.

Oral antikoagülanlar

Heparin, oral antikoagülanlar ve kanın koagülasyon sistemini ve/veya trombosit fonksiyonunu etkileyebilen diğer ilaçlarla eş zamanlı 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.

Probenesid

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.

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 gentamisin piperasilin ile inaktivasyonu ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda gözlenmiştir.

Vankomisin

Çalışmalarda piperasilin/tazobaktam ve vankomisin kombinasyon tedavisinin tek başına vankomisin tedavisine kıyasla akut böbrek hasarı insidansında artışa sebep olduğu tespit edilmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Bu çalışmaların bazıları etkileşimin vankomisine doz bağımlı olduğunu bildirmiştir.

Piperasilin/tazobaktam ve vankomisin arasında herhangi bir farmakokinetik etkileşim bulunmamıştır.

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

İdrarda protein ölçümünde kullanılan kimyasal metotlar hatalı-pozitif sonuca 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.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

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

Yeterli veri yoktur.

Gebelik dönemi:

Piperasilin/tazobaktam'ın 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).

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:

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 çalışma yapılmamıştır.

4.8. İstenmeyen etkiler

En sık bildirilen yan etki diyaredir (10 hastanın 1'inde gözlenmiştir). En ciddi yan etkiler bakımından psödomembranöz kolit ve toksik epidermal nekroliz, her 10.000 hastanın 1 ila 10'u arasında gözlenmiştir. Pansitopeni, anafilaktik şok ve Stevens-Johnson sendromunun sıklığı elde edilen veriler ile tahmin edilememektedir.

Aşağıda belirtilen istenmeyen etkiler sistem organ sınıfına göre ve MedDRA tarafından tercih edilen terimler ile listelenmiştir. İstenmeyen etkiler her sıklık grubu içerisinde azalan ciddiyetlere göre sıralanmıştır.

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: Kandida enfeksiyonu*
Seyrek: Psödomembranöz kolit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Trombositopeni, anemi*
Yaygın olmayan: Lökopeni
Seyrek: Agranülositoz
Bilinmiyor: Pansitopeni*, nötropeni, hemolitik anemi*, trombositoz*, eozinofili*

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anafilaksi benzeri reaksiyon*, anafilaktik reaksiyon*, anafilaksi benzeri şok*, anafilaktik şok*, aşırı duyarlılık reaksiyonu*

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipokalemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Uykusuzluk

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Düşük tansiyon, tromboflebit, flebit, sıcak basması

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Seyrek: Epistaksis
Bilinmiyor: Eozinofilik pnömoni

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: İshal
Yaygın: Karın ağrısı, bulantı, kusma, kabızlık, hazımsızlık
Seyrek: Stomatit

Hepato-bilier hastalıklar

Bilinmiyor: Hepatit*, sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü, prurit

Yaygın olmayan: Eriteme multiforme*, ürtiker, makulopapüler döküntü*
Seyrek: Toksik epidermal nekroliz*
Bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu, ekfoliyatif dermatit, eozinofili ve sistemik semptomlar ile gözlenen ilaç reaksiyonu (DRESS)*, akut jeneralize ekzantematöz püstülozis (AJEP)*, büllöz dermatit, purpura

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Artralji, miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Böbrek yetmezliği, tubulointerstisyel nefrit*

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Ateş, enjeksiyon yerinde reaksiyon

Yaygın olmayan: Titreme

Araştırmalar

Yaygın: Alanin aminotransferazda artış, aspartat aminotransferazda artış, kandaki toplam proteinin azalması, kanda albumin azalması, Coombs direkt testi pozitif, kanda kreatinin artışı, kandaki alkalın fosfatazda artış, kanda üre artışı, aktive edilmiş kısmi tromboplastin zamanının uzaması

Yaygın olmayan: Kan glukozunun düşmesi, kanda bilirubin artışı, protrombin zamanının uzaması

Bilinmiyor: Kanama süresinin uzaması, gamma glutamiltransferaz'da artış

*Pazarlama sonrası tespit edilen yan etkiler

Piperasilin 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'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler

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.

Tedavi

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. Motor 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:

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

Piperasilin sodyum, septum oluşumunu ve hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisidal etki gösterir. Piperasilin ve diğer Beta-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 Beta-laktam antibiyotikleri inaktive eden belli Beta-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 Beta-laktamazların çoğu (penisilinazlar, sefalosporinazlar ve genişletilmiş spektrumlu enzimler) için güçlü bir inhibitördür. Sınıf A karbapenemazlara ve sınıf D Beta-laktamazlara karşı değişken bir aktivitesi vardır. Çoğu C sınıfı sefalosporinlere karşı aktif değildir ve Sınıf B metallo-Beta-laktamazlara karşı inaktiftir.

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

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

Direnç mekanizması:

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

Gram-pozitif bakterilerde, piperasilin/tazobaktam dahil Beta-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, Beta-laktam antibiyotiklerine direncin PBP'lerdeki değişimlerle belirlendiği suşlara karşı aktif değildir. Yukarıda belirtildiği gibi, tazobaktam ile inhibe edilmeyen bazı Beta-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:

PİPERASİLİN/TAZOKTAM İÇİN CLSI DUYARLILIK YORUMLAYICI KRİTERLERİ

| Patojen | Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK); mg/L Piperasilin olarak ^a | | | Disk ^b Difüzyon İnhibisyon Alanı (mm Çap) | | |
|---|---|---------|-------|--|---------|------|
| | S | I | R | S | I | R |
| <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 |
| <i>Diğer belli seçici olmayan gram-negatif basiller^c</i> | - | - | - | ≥ 21 | 18 - 20 | ≤ 17 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | ≤ 1 | - | ≥ 2 | ≥ 21 | - | - |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | ≤ 8 | - | ≥ 16 | ≥ 18 | - | ≤ 17 |
| <i>Bacteroides fragilis grubu^d</i> | ≤ 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**

| Kalite Kontrol Suşu | Minimum İnhibitör Konsantrasyon | Disk Difüzyon İnhibisyon Alanı Alan Çapı |
|--|---------------------------------|--|
| | 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 | 33-8 |
| <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 | - |
| <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741 | 4-16 ^a | - |

Kaynak: Klinik ve Laboratuar 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/TAZOKTAM İÇİN EUCAST DUYARLILIK YORUMLAYICI KRİTERLER

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

Kaynaklar:

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

Piperasilin-tazobaktam: EUCAST klinik kırılma noktaları için gerekçe, versiyon 1., 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 mcg piperasilin ve 6 mcg tazobaktam içeren disklerle 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 Beta-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 | Disk Difüzyon İnhibisyon Alanı Alan Çapı |
| | mg/L olarak piperasilin aralığı | 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., 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 (Beta-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 güvenliliği ve etkinliği, uygun ve iyi düzeyde kontrollü klinik çalışmalarda belirlenmemiştir.

Aerobik ve fakültatif gram-pozitif mikroorganizmalar:

Enterococcus faecalis (sadece ampisillin- veya penisillin 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 duyarlıdır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler:

Emilim:

En yaygın uygulama yolu, IV bolus enjeksiyondur. İntravenöz infüzyon ile 30 dakika boyunca uygulanan 4 g/0,5 g sonrası pik piperasilin ve tazobaktam konsantrasyonları sırasıyla 298 mcg/ml ve 34 mcg/ml'dir.

Dağılım:

Piperasilin ve tazobaktam plazma proteinlerine bağlanması yaklaşık %30'dur. Tazobaktam ve piperasilinin bağlanması diğer bir bileşiğin varlığından etkilenmez. Tazobaktam metabolitlerinin proteine bağlanması göz ardı edilir.

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

Biyotransformasyon:

Doruk plazma konsantrasyonlarına, IM enjeksiyondan sonra 40 ile 50 dakikada, IV infüzyonu takiben ise derhal ulaşılır. Nötropenik hastalarda, bir 4.5 g TAZOPER 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.saat ve 41 mg/L.saat 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

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 %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 diyaliz ile diyalizata 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 düzeydedir.

2-9 aylık pediyatrik hastalarda piperasilin klirens tahmini 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.

Irk:

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:

Karsinojenite çalışmaları piperasilin, tazobaktam veya kombinasyonları için yürütülmemiştir.

Mutajenite:

Piperasilin/tazobaktam mikrobiyal mutajenite 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 IV 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. *In vivo*, piperasilin farelerde IV 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. *In vivo*, tazobaktam sıçanlarda IV 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 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 uygulanmalıdırlar. 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 uygunluğu kanıtlanmadıkça diğer ilaçlardan ayrı bir infüzyon seti ile uygulanmalıdır.

6.3. Raf ömrü.

Raf ömrü 24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

Çözeltiler: Çözeltiler, talimat doğrultusunda sulandırıldıklarında buzdolabında (2-8°C) 48 saat, oda sıcaklığında 24 saat dayanıklı kalırlar. Seyreltilmiş çözeltiler buzdolabında (2-8°C), IV 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.

İş Kuleleri, Levent Mah., Meltem Sok. No: 10 Kule: 2 Kat: 24

4. Levent, Beşiktaş, İstanbul

Tel: 0212 337 38 00

8. RUHSAT NUMARASI

231/09

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.04.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ