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 madde içermemektedir.

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

Yetişkinlerde
TAZERACİN yetişkinlerde ve 2 yaşın üzerindeki çocuklarda aşağıdaki enfeksiyonların tedavisi için endikedir (bölümler 4.2 ve 5.1'e bakınız):

Yetişkinler ve ergenler
- 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.

2-12 yaş arası çocuklarda
Komplike intraabdominal enfeksiyonlar
TAZERACİN bakteriyel bir enfeksiyona bağlı olduğu düşünülen ateşli nötropenik çocukların tedavisinde kullanılabilir. Antibakteriyel ilaçların doğru kullanımıyla ilgili resmi kılavuzlar göz önünde tutulmalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

TAZERACİN'in dozu ve sıklığı enfeksiyonun şiddetine ve lokalizasyonuna ve öngörülen patojenlere bağlıdır.

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, diğer endike enfeksiyonları olan hastaların tedavisinde 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 bağlı olduğu düşünülen 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 yavaş intravenöz enjeksiyon (3-5 dakika) veya infüzyon (20-30 dakika) yoluyla verilmelidir.

Sulandırma talimatları:
İntravenöz Enjeksiyon: Her bir TAZERACİN 2.25 g flakonu aşağıdaki seyrelticilerin birinin 10 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.

İntravenöz İnfüzyon: Her bir TAZERACİN 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

TAZERACİN 2.25 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.

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 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:

Kreatinin klerensi (ml/dak.)	**Önerilen TAZERACİN dozajı**
> 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 bir 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:

Ağırlık başına doz ve tedavi sıklığı	**Endikasyon / hastalık**
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	Komplike intraabdominal enfeksiyonlar*

/ 8 saatte bir	

*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):

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

Hemodiyaliz alan çocuklarda her diyaliz döneminden sonra 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/dak üzerinde olan yaşlılar için doz ayarlaması gerektirmez.

4.3 Kontrendikasyonlar

- 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

TAZERACİN tedavisine karar verirken enfeksiyonun ciddiyeti ve diğer uygun antibakteriyel ajanlara direnç prevelansı 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 adrenalin 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.

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.

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

Bu ürün, piperasilinin beher gramında 2,35 mEq (54 mg) sodyum içerdiği için, hastanın toplam sodyum alımını artırabilir. 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
Potansiyel nefrotoksisitesi nedeniyle (bakınız 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 (bakınız 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 vankomisinin kombine kullanımı akut böbrek hasarı insidansında artışıyla ilişkili olabilir (bakınız bölüm 4.5).

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 nöromüsküler blokajının uzamasında rol oynadığı düşünülmektedir. Benzer etki mekanizmalarına bağlı olarak, nondepolarizan 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 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 vankomisinin eşzamanlı uygulandığı hastalarda akut böbrek hasarı insidansında artış olduğu saptanmıştır (bakınız 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 laboratuarlarının Platelia Aspergillus EIA (enzim–immunoassay) testinin kullanılmasıyla, hastalarda Aspergillus

infeksiyonu bulunmaksızın, pozitif test sonuçları rapor edilmiştir. Non-Aspergillus polisakkaridler ve polifuranozlar ile Bio-Rad laboratuarlarının 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. 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).

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

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:
Sıçanlarda yürütülen bir fertilite çalışmasında tazobaktam veya piperasilin/tazobaktam kombinasyonunun periton içine uygulanmasından sonra fertilite ve çiftleşme üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (bakınız 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 (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥ 1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor: (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sistem Organ Sınıfı	**Çok yaygın (≥ 1/10)**	**Yaygın (≥ 1/100 ila <1/10)**	**Yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila <1/100)**	**Seyrek (≥ 1/10.000 ila <1/1.000)**	**Sıklığı bilinmeyen (sıklığı mevcut verilerden hesaplanamamaktadır)**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		Kandida enfeksiyonu*		Psödomembranöz kolit	
Kan ve lenfatik sistem hastalıkları		Trombositopeni, anemi*	Lökopeni	Agranülositoz	Pansitopeni*, nötropeni, hemolitik anemi*, tromositoz*, eozinofili*
Bağışıklık sistemi hastalıkları					Anafilaktoid şok*, anafilaktik şok*, anafilaktoid reaksiyon*, anafilaktik reaksiyon*, aşırı duyarlılık*
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			Hipokalemi		
Psikiyatrik hastalıklar		Uykusuzluk			
Sinir sistemi hastalıkları		Baş ağrısı			
Vasküler hastalıklar			Hipotansiyon, flebit, tromboflebit, ateş basması		
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar				Epistaksi	Eozinofilik pnömoni
Gastrointestinal hastalıklar	İshal	Abdominal ağrı, kusma, kabızlık,		Stomatit	

		bulantı, dispepsi			
Hepatobiliyer hastalıklar					Hepatit*, sarılık
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Döküntü, kaşıntı	Eritema multiforma*, ürtiker, makülopapüler döküntü*	Toksik epidermal nekroliz*	Stevens-Johnson sendromu*, eksfoliyatif dermatit, eozinofili ve sistemik semptomlarla birlikte olan ilaç reaksiyonu (DRESS)*, akut jeneralize eksantamatöz püstüloz (AGEP)*, büllöz dermatit, purpura
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları			Artralji, miyalji		
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları					Böbrek yetmezliği, tübülointerstisyel nefrit*
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Pireksi, enjeksiyon bölgesi reaksiyonu	Ürperme		
Araştırmalar		Alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, total protein azalması, kan albümini azalması, pozitif Coombs direkt testi, kan kreatinin artışı, kan alkalen fosfataz artışı, kan üre artışı,	Kan glukozu azalması, kan bilirubin artışı, protrombin zamanının uzaması		Kanama zamanının uzaması, gama-glutamiltransferaz artışı

		aktive edilmiş parsiyel tromboplastinin uzaması			

*Pazarlama sonrası AİR saptanmıştır
Piperasilin tedavisi, kistik fibrözlü hastalarda ateş ve döküntü sıklığının 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 (TÜFAM)'ne 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

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 konvülziyonlar (özellikle böbrek yetmezliğinin varlığında) yaşayabilir.

Tedavi
Doz aşımı durumunda piperasilin / tazobaktam tedavisi kesilmelidir. Spesifik antitod bilinmemektedir.
Tedavi hastanın klinik sunumuna uygun olarak destekleyici ve semptomatik olmalıdır.
Serumdaki aşırı piperasilin veya tazobaktam konsantrasyonları hemodiyalizle azaltılabilir (bakınız 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 inhibisyonuyla 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>MİK) 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 (2009-12-02, v 1). Duyarlılık Testi Amaçları için Tazobaktam Konsantrasyonu 4 mg/l'de Sabit Tutulur	
Patojen	Türler ile ilişkili kırılma noktaları (S≤/R>)
Enterobakterler	8/16
Psödomonas	16/16
Gram-negatif ve Gram-pozitif anaeroblar	8/16
Türler ile ilişkili olmayan kırılma noktaları	4/16

Streptokoklarda duyarlılık penisilin duyarlılığından yorumlanır. Stafilokoklarda duyarlılık oksasilin duyarlılığından yorumlanır.

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.

İlişkili türlerin piperasilin / tazobaktam duyarlılığına göre gruplandırılması
GENELLİKLE DUYARLI OLAN TÜRLER
Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar
Enterococcus faecalis
Listeria monocytogenes
Staphylococcus aureus, metisiline-duyarlı £
Staphylococcus türleri , *koagulaz negatif*, metisiline-duyarlı
Streptococcus pyogenes
Grup B streptokoklar
Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar
Citrobacter koseri
Haemophilus influenza

Moraxella catarrhalis
Proteus mirabilis
Anaerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar
Clostridium türleri
Eubacterium türleri
Peptostreptococcus türleri
Anaerobik Gram-negatif mikrooranizmalar
Bacteroides fragilis grubu
Fusobacterium türleri
Porphyromonas türleri
Prevotella türleri

EDİNİLMİŞ DİRENCİN SORUN OLABİLECEĞİ TÜRLER
Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar
Enterococcus faecium $^{\$,+}$
Streptococcus pneumonia
Streptococcus viridans grubu
Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar
Acinetobacter baumannii $^{\$}$
Burkholderia cepacia
Citrobacter freundii
Enterobacter türleri
Escherichia coli
Klebsiella pneumonia
Morganella morganii
Proteus vulgaris
Providencia ssp.
Pseudomonas aeruginosa
Serratia türleri
DOĞAL DİRENCE SAHİP ORGANİZMALAR
Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar
Corynebacterium jeikeium
Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar
Legionella türleri
Stenotrophomonas maltophilia $^{+,\$}$
Diğer mikroor g anizmalar
Chlamydophilia pneumonia
Mycoplasma pneumonia
$^{\$}$ Doğal orta derecede duyarlılık gösteren türler. $^{+}$ AB içinde bir veya daha fazla alanda/ülkede/bölgede yüksek-direnç oranlarının (%50'den daha fazla) gözlendiği türler için. $^{£}$ Metisiline dirençli tüm stafilokoklar piperasilin / tazobaktama dirençlidir.

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 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 gözardı edilir.

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

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

Eliminasyon:
Piperasilin ve tazobaktam böbrek yoluyla atılım glomerular filtrasyon ve tübüler sekresyon ile gerçekleşmektedir.

Piperasilin, öncelikle böbreklerden, idrarda dozun %68'i hiç değişmemiş ilaç halinde atılır.

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 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 azalmasıyla artar.

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

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
TAZERACİN doğrusal farmakokinetik özellik gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Böbrek Fonksiyon Bozukluğunda:
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 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 değerin %80'idir. Piperasilin dağılım hacminin popüler 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

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 fertilite 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 fertilitesi 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

Uyumluluğu bilinmediğinden piperasilin/tazobaktam diğer ilaçlarla şırınga veya infüzyon şişesi içinde karıştırılmamalıdır. TAZERACİN'in başka bir antibiyotik ile beraber alındığında ilaçlar ayrı ayrı uygulanmalıdırlar. TAZERACİN aminoglikozidlerle *in vitro* karışımı aminoglikozidin önemli inaktivasyonuyla sonuçlanabilir.
Kimyasal instabiliteden dolayı TAZERACİN, tek başına sodyum bikarbonat içeren çözeltilerle kullanılmamalıdır.
Uyumluluğu bilinmediğinden TAZERACİN diğer ilaçlarla şırınga veya infüzyon şişesi içinde karıştırılmamalıdır.
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 ^{o}C'de 48 saat, oda sıcaklığında (25°C'de) 24 saat dayanıklıdır.
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.

İntravenöz kullanım

Her flakonu sulandırma için uyumlu çözücülerden birini kullanarak aşağıdaki tabloda gösterilen çözücü hacmiyle sulandırın. Çözülene kadar karıştırın. Devamlı olarak

karıştırıldığında, sulandırma genellikle 5 ila 10 dakika içinde oluşur (uygulamayla ilgili ayrıntılar için lütfen aşağıya bakınız).

Flakon içeriği	**Flakona eklenecek çözücü* hacmi**
2 g / 0,25 g (2 g piperasilin ve 0,25 g tazobaktam)	10 ml
4 g / 0,5 g (4 g piperasilin ve 0,5 g tazobaktam)	20 ml

*Sulandırma için uygun çözücüler:

- %0,9 (9 mg/ml) sodyum klorür enjeksiyonluk çözelti
- Enjeksiyonluk steril su [(1)]
- %5 Glukoz

[(1)] Doz başına önerilen maksimum enjeksiyonluk steril su hacmi 50 ml'dir.

Sulandırılmış çözeltiler flakondan şırınga ile çekilmelidir. Talimatlara uygun şekilde sulandırıldığında, şırınga ile çekilen flakon içeriği ürün bilgisinde belirtilen miktarda piperasilin ve tazobaktam içerecektir.

Sulandırılmış çözeltiler daha sonra aşağıdaki uyumlu çözücülerden biriyle istenilen hacme kadar (ör n. 50 ml ila 150 ml) seyreltilebilir:

- %0,9 (9 mg/ml) sodyum klorür enjeksiyonluk çözelti
- %5 Glukoz
- %0,9 (9 mg/ml) sodyum klorür içinde %6 Dekstran
- Laktatlı Ringers enjeksiyonu
- Hartmann solüsyonu
- Ringer asetat
- Ringer asetat/malat

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.

Birlikte kullanımın önerildiği koşullarda, TAZERACİN sadece aşağıda belirtilen aminoglikozitlerle aşağıdaki koşullarda Y seti kullanılarak infüzyon yoluyla aynı anda birlikte uygulama için uygundur:

Aminoglikozit	**TAZERACİN dozu**	**TAZERACİN çözücü hacmi (ml)**	**Aminoglikozid konsantrasyon aralığı***	**Kabul edilebilir çözücüler**

			(mg/ml)	
Amikasin	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	1,75 – 7,5	%0,9 sodyum klorür veya %5 glukoz
Gentamisin	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	0,7 – 3,32	%0,9 sodyum klorür veya %5 glukoz

* Aminoglikozit dozu hastanın vücut ağırlığına, enfeksiyonun durumuna (ciddi veya hayatı tehdit edici) ve böbrek fonksiyonuna (kreatinin klirensi) bağlı olarak saptanmalıdır.

TAZERACİN'in diğer aminoglikozitlerle geçimliliği belirlenmemiştir. TAZERACİN dozuyla birlikte amikasin ve gentamisin için sadece yukarıdaki tabloda listelenen konsantrasyon ve çözücülerin Y seti kullanılarak infüzyon yoluyla birlikte uygulanmasının uygun olduğu belirlenmiştir. Yukarıda listelenenler dışında herhangi bir şekilde aynı anda birlikte uygulama aminoglikozitin TAZERACİN tarafından inaktivasyonuna neden olabilir.

Geçimsizlikler için bakınız bölüm 6.2.

Kullanılmayan tıbbi ürünler veya atık materyaller yerel gerekliliklere uygun olarak imha edilmelidir. Tek kullanımlıktır. 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