

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AVİTAZ® 4.5 g iv enjeksiyonluk liyofilize toz içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etken maddeler: Her bir flakon,

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

Tazobaktam sodyum 536 mg (500 mg tazobaktama eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bkz.

3. FARMASÖTİK FORM

Liyofilize toz içeren flakon

Flakonlar beyaz - beyazımsı renkli, steril toz içerir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Yetişkinlerde ve 12 yaşın üzerindeki çocuklarda

AVİTAZ;

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

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

AVİTAZ, bakteriyel enfeksiyon şüphesiyle yüksek ateş görülen nütropenik hastaların tedavisinde kullanılabilir.

2-12 yaş arası çocuklarda

- Komplike intraabdominal enfeksiyonları

AVİTAZ, bakteriyel enfeksiyon şüphesiyle yüksek ateş görülen nütropenik 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:

AVİTAZ'ın toplam günlük dozu ve sıklığı; enfeksiyonun bölgesine, şiddetine ve patojenin türüne bağlıdır.

Yetişkinlerde ve 12 yaşın üzerindeki çocuklarda genel dozaj her 8 saatte bir 4.5 g AVİTAZ'dır. Nötropenik hastalarda, nozokomiyal pnömoni ve bakteriyel enfeksiyonlarda önerilen dozaj her 6 saatte bir 4.5 g AVİTAZ'dır.

Bu rejim, AVİTAZ'ın 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	AVİTAZ 4,5 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

AVİTAZ 4.5 g intravenöz infüzyonla en az 30 dakikada uygulanmalıdır.

Sulandırma Talimatları:

Intravenöz Enjeksiyon: Her bir AVİTAZ 4.5 g flakonu aşağıdaki seyrelticilerden 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.

Intravenöz İnfüzyon: Her bir AVİTAZ 4.5 g flakonu seyrelticilerden 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

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

Bu çözümler dışında herhangi bir çözücü ile seyreltilmemelidir.

AVİTAZ 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 Klirensi (ml/dak.)	AVİTAZ (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 AVİTAZ 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 Klirensi (ml / dak.)	AVİTAZ (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 AVİTAZ 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 yaşından küçük hastalarda AVİTAZ'ın güvenlilik ve etkililiği gösterilmemiştir.

Kontrollü klinik çalışma verisi mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon

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

4.3. Kontrendikasyonlar

AVİTAZ 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

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

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

AVİTAZ 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, AVİTAZ dahil penisilinler ile tedavide ciddi ve bazen ölümcül aşırı duyarlılık(anaflaktik/anaflaktoid[şok dahil]) reaksiyonları rapor edilmiştir. AVİTAZ tedavisi süresince ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonu meydana gelirse, antibiyotik kesilmelidir. Ciddi anaflaktik reaksiyonlar adrenalın veya diğer acil tedavi tedbirleri gerektirebilir.

AVİTAZ 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 AVİTAZ 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 AVİTAZ kesilmelidir.

AVİTAZ ile tedavi, süperenfeksiyona sebep olabilen dirençli organizmaların ortaya çıkmasına neden olabilir.

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.

Özellikle uzun süreli tedavi sırasında lökopeni ve nütropeni 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 (nöbetler) görülebilir. (bkz. Bölüm 4.8).

Düşük potasyum rezervleri olan hastalarda veya potasyum seviyelerini düşürebilen tıbbi ürünleri birlikte alan hastalarda hipokalemi oluşabilir; bu hastalarda düzenli elektrolit tespitleri yapılması tavsiye edilebilir.

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. AVİTAZ ile tedavi diğer antibiyotikler ile tedaviye göre daha düşük bir tersinir GFO ile ilişkilendirilmiştir. Bu ikincil analizde, AVİTAZ'ın hastalarda gecikmiş renal iyileşmeye yol açtığı sonucuna varılmıştır.

Piperasilin/tazobaktam ile vankomisin kombine tedavisi, akut böbrek yetmezliği insidansında artış ile ilişkilendirilebilir (bkz. Bölüm 4.5).

Her bir flakon 9,40 mmol (216 mg) sodyum içerir. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır. 216 mg sodyum miktarı, bir yetişkin için Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen günlük maksimum 2 g sodyum alımının %10,8'ine eşdeğerdir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Depolarizan olmayan kas gevşeticileri

Piperasilinin, veküronyum ile eş zamanlı kullanıldığında veküronyumun nöromüsküler blokajının uzamasında rol oynadığı düşünülmektedir. Benzer etki mekanizmalarına bağlı olarak, non-depolarizan herhangi bir kas gevşeticisinin oluşturduğu nöromüsküler blokajın, piperasilin varlığında uzaması beklenebilir.

Antikoagülanlar

Heparin, oral antikoagülanlar ve trombosit fonksiyonu dahil kanın koagülasyon sistemini etkileyebilen diğer ilaçlarla eş zamanlı tedavisi süresince uygun koagülasyon testleri daha sık yapılmalı 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 AVİTAZ'ın beraber kullanılması piperasilin ve tazobaktam için daha uzun bir yarılanma ömrü ve daha düşük renal klirens 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 gentamisinin piperasilin ile inaktivasyonu ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda gözlenmiştir.

Aminoglikozitlerle piperasilin/tazobaktam uygulamasına ilişkin bilgiler için lütfen Bölüm 6.2 ve 6.6'ya bakınız.

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.

AVİTAZ ve vankomisin arasında herhangi bir farmakokinetik etkileşim bulunmamıştır.

Laboratuvar testleri üzerindeki etkiler

Diğer penisilinlerde olduğu gibi, idrar glikozunu ölçmenin enzimatik olmayan yöntemleri, hatalı-pozitif sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle, AVİTAZ tedavisi altında enzimatik üriner glikoz ölçümü gereklidir.

İdrarda protein ölçümünde kullanılan bazı kimyasal metotlar hatalı-pozitif sonuca yol açabilir. Ölçme çubukları ile protein ölçümü etkilenmez.

Direkt Coombs testi pozitif olabilir.

AVİTAZ alan hastalarda Bio-Rad Laboratuvarlarının *Platelia Aspergillus* EIA testleri, hastalarda hatalı-pozitif sonuçlara yol açabilir. Bio-Rad Laboratuvarlarının *Platelia Aspergillus* EIA testi ile Non-*Aspergillus* polisakkaridler ve polifuranozlar ile çapraz reaksiyonlar bildirilmiştir.

AVİTAZ alan hastalarda yukarıda listelenen testler için pozitif test sonuçları 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

AVİTAZ'ın gebelikte kullanımı ile ilgili yeterli çalışmalar bulunmamaktadır.

Hayvanlarda yapılan çalışmalar, maternal olarak toksik olan dozlarda gelişimsel toksisite göstermiştir, ancak teratojenite kanıtı yoktur (bkz. Bölüm 5.3).

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/Fertilite

Sıçanlarda yapılan bir fertilite çalışması, tazobaktamın veya piperasilin/tazobaktam kombinasyonunun intraperitoneal uygulamasından sonra fertilite ve çiftleşme üzerinde hiçbir etki göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç 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 eldeki 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: Anafilaktoid şok*, anafilaktik şok*, anafilaktoid reaksiyon*, anafilaktik reaksiyon*, aşırı duyarlılık*

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipokalemi

Psikiyatrik hastalıkları

Yaygın: Uykusuzluk

Bilinmiyor: Deliryum *

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Nöbet*

Vasküler hastalıklar

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

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Seyrek: Epistaksis

Bilinmiyor: Eozinofilik pnömoni

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: İshal

Yaygın: Karın ağrısı, kusma, kabızlık, bulantı, hazımsızlık

Seyrek: Stomatit

Hepatobilyer hastalıklar

Bilinmiyor: Hepatit*, sarılık

Deri ve deri altı dokusu 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 dokusu ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Artralji, miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Böbrek yetmezliği, tubulointerstisyel nefrit*

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

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.

Beta-laktam antibiyotik sınıfı etkileri

Piperasilin tazobaktam dahil beta-laktam antibiyotikler, ensefalopati belirtilerine ve konvülsiyonlara neden olabilir (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 (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

Belirtiler

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

Tedavi

Doz aşımı durumunda piperasilin/tazobaktam tedavisi kesilmelidir. Bilinen özel bir antidot yoktur. Hastanın klinik sunumuna uygun olarak semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1.Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanıma yönelik antibakteriyeller, Beta-laktamaz inhibitörleri içeren penisilin kombinasyonları

ATC kodu: J01CR05

Etki mekanizması:

Geniş spektrumlu, yarı sentetik bir penisilin olan piperasilin, hem septum oluşumunu hem de hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisidal etki gösterir.

Penisilinlerle yapısal olarak ilişkili bir beta-laktam olan tazobaktam, penisilinlere ve sefalosporinlere karşı yaygın şekilde dirence neden olan birçok beta-laktamazın bir inhibitörüdür ancak AmpC enzimlerini veya metallo beta-laktamazları engellemez. Tazobaktam, piperasilinin antibiyotik spektrumunu yalnızca piperasiline karşı direnç kazanmış olan birçok beta-laktamaz üreten bakteriyi içerecek şekilde genişletir.

Farmakokinetik/Farmakodinamik ilişki

Minimum inhibitör konsantrasyonu üzerindeki süre (T>MİK), piperasilin için etkililiğin majör farmakodinamik belirleyicisi olarak kabul edilir.

Direnç mekanizması:

Piperasilin/tazobaktama karşı iki ana direnç mekanizması şunlardır:

- Piperasilin bileşeninin tazobaktam ile engellenmeyen şu beta-laktamazlar tarafından inaktive edilmesi: Moleküler sınıf B, C ve D'deki beta-laktamazlar. Ayrıca tazobaktam, Moleküler sınıf A ve D enzim gruplarında genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazlara karşı koruma sağlamamaktadır.
- Bakterilerde moleküler hedef için piperasilin afinitesinin azalmasına yol açan penisilin bağlayıcı proteinlerin (PBP'ler) değişikliği.

Ayrıca bakteriyel zar geçirgenliğindeki değişikliklerin yanı sıra çoklu ilaç atım pompalarının ekspresyonu, özellikle Gram-negatif bakterilerde piperasilin/tazobaktama karşı bakteriyel dirence neden olabilir veya katkıda bulunabilir.

Sınır değerler

Piperasilin/tazobaktam için EUCAST Klinik MİK Sınır Değerleri (EUCAST Klinik Sınır Değer Tablosu Versiyon 10.0, geçerlilik tarihi: 01.01.2020). Duyarlılık test etme amaçları doğrultusunda tazobaktam konsantrasyonu 4 mg/l'de sabitlenir.

Patojen	Türlerle ilgili sınır değerler (S≤/R>), mg/l piperasilin
<i>Enterobacterales</i> (önceki adıyla <i>Enterobacteriaceae</i>)	8/16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<0,001/16 ¹
<i>Staphylococcus</i> türleri	- ²
<i>Enterococcus</i> türleri	- ³
<i>Streptococcus</i> Grup A, B, C ve G	- ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	- ⁵
Viridans grubu streptokoklar	- ⁶
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25/0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	- ⁷
Gram-pozitif anaeroblar (<i>Clostridioides difficile</i> hariç)	8/16
Gram-negatif anaeroblar	8/16
Türlerle ilgili olmayan (FK/FD) sınır değerler	4/16

¹ Çeşitli ilaçlar için EUCAST, yabancı tip organizmaları (ilaca karşı fenotipik olarak tespit edilebilir düzeyde kazanılmış direnç mekanizmaları olmayan organizmalar) “Duyarlı, standart dozaj rejimi (S)” yerine “Duyarlı, yüksek maruziyet (I)” olarak kategorize eden sınır değerleri sunmuştur. Bu organizma-ilaç birlikte kullanım durumları için duyarlı sınır değerler, S≤0,001 mg/l’lik ihtiyari, “ölçeksiz” sınır değerler olarak listelenmektedir.

² Çoğu stafilokok, penisilina üreticisi olup bazıları metisiline dirençlidir. Her iki mekanizma da onları benzilpenisilin, fenoksimetilpenisilin, ampisilin, amoksisilin, piperasilin ve tikarsiline dirençli hale getirir. Benzilpenisilin ve sefoksitine duyarlılık açısından teste tabi tutulan stafilokokların, tüm penisilinlere duyarlı olduğu bildirilebilir. Benzilpenisiline dirençli ancak sefoksitine duyarlılık açısından teste tabi tutulan stafilokoklar, β-laktamaz inhibitörü birlikte kullanımlarına, isoksazol penisilinlere (oksasilin, kloksasilin ve flukloksasilin) ve nafsiline duyarlıdır. Ağız yoluyla verilen ilaçlar için enfeksiyon bölgesinde yeterli şekilde maruziyet sağlamaya özen gösterilmelidir. Sefoksitine direnç açısından teste tabi tutulan stafilokoklar, tüm penisilinlere karşı dirençlidir. Ampisiline duyarlı *S. saprophyticus*, *mecA*-negatiftir ve ampisilin, amoksisilin ve piperasiline (beta-laktamaz inhibitörsüz veya inhibitörlü) duyarlıdır.

³ Ampisilin, amoksisilin ve piperasiline (beta-laktamaz inhibitörsüz veya inhibitörlü) duyarlılık ampisilinden anlaşılabilir. Ampisilin direnci, *E. faecalis*’te yaygın değildir (MİK ile doğrulanır) ancak *E. faecium*’da yaygındır.

⁴ *Streptococcus* grup A, B, C ve G’nin penisilinlere duyarlılığı; *Streptococcus* grup B için fenoksimetilpenisilin ve isoksazol penisilinler dışında benzilpenisilin duyarlılığından anlaşılmaktadır. *Streptococcus* grup A, B, C ve G, beta-laktamaz üretmez. Beta-laktamaz inhibitörünün eklenmesi klinik fayda sağlamamaktadır.

⁵ Beta-laktam direnç mekanizmalarını hariç tutmak için oksasilin 1 µg disk tarama testi veya bir benzilpenisilin MİK testi kullanılacaktır. Tarama negatif olduğunda (oksasilin inhibisyon bölgesi ≥20 mm veya benzilpenisilin MİK ≤0,06 mg/l) bildirilirse “duyarlı, yüksek maruziyet” (I) şeklinde bildirilmesi gereken sefaklor haricinde “Not” olanlar da dahil olmak

üzere klinik sınır değerlerinin mevcut olduğu tüm beta-laktam ilaçları, daha başka bir test etme işlemi uygulanmaksızın duyarlı olarak bildirilebilir. *Streptococcus pneumoniae*, beta-laktamaz üretmez. Beta-laktamaz inhibitörünün eklenmesi klinik fayda sağlamamaktadır. Duyarlılık, ampisilinden (MİK veya bölge çapı) anlaşılmaktadır.

⁶ Benzilpenisiline duyarlı izolatlar için duyarlılık, benzilpenisilinden veya ampisilinden anlaşılabilir. Benzilpenisiline dirençli izolatlar için duyarlılık, ampisilinden anlaşılmaktadır.

⁷ Duyarlılık, amoksisilin-klavulanik asitten anlaşılabilir.

Duyarlılık

Kazanılmış direncin prevalansı, seçili türler için coğrafi olarak ve zamanla değişiklik gösterebilir ve özellikle şiddetli enfeksiyonların tedavisi sırasında direnç ile ilgili lokal bilgiler talep edilir. Lokal ilaç direnci prevalansının bazı enfeksiyonlarda ilacın etkililiğini sorgulanabilir kıldığı durumlarda uzman tavsiyesi alınmalıdır.

Piperasilin/tazobaktam duyarlılığına göre ilgili türlerin gruplandırılmaları
YAYGIN ŞEKİLDE DUYARLI TÜRLER
<u>Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (yalnızca ampisiline veya penisiline duyarlı izolatlar) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (yalnızca metisiline duyarlı izolatlar) <i>Staphylococcus</i> türleri, <i>koagülaz negatif</i> (yalnızca metisiline duyarlı izolatlar) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Grup B streptokoklar)† <i>Streptococcus pyogenes</i> (Grup A streptokoklar)†
<u>Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</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††
<u>Anaerobik Gram-negatif mikroorganizmalar</u> <i>Bacteroides fragilis</i> grubu <i>Fusobacterium</i> türleri <i>Porphyromonas</i> türleri <i>Prevotella</i> türleri
KAZANILMIŞ DİRENCİN BİR SORUN OLABİLECEĞİ TÜRLER
<u>Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> † <i>Streptococcus viridans</i> grubu†

Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar

Acinetobacter baumannii
Citrobacter freundii
Enterobacter türleri
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus vulgaris
Providencia ssp.
Pseudomonas aeruginosa
Serratia türleri

DOĞAL DİRENÇLİ ORGANİZMALAR

Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar

Corynebacterium jeikeium

Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar

Burkholderia cepacia
Legionella türleri
Ochrobactrum anthropi
Stenotrophomonas maltophilia

Diğer mikroorganizmalar

Chlamydophila pneumoniae
Mycoplasma pneumoniae

† Streptokoklar, β-laktamaz üreten bakteriler değildir; bu organizmalardaki direnç penisilin bağlayıcı proteinlerdeki (PBP'ler) değişikliklerden kaynaklanmaktadır ve bu nedenle, duyarlı izolatlar yalnızca piperasilin duyarlıdır. *S. pyogenes* penisilin direnci bildirilmemiştir.
†† *Anaerococcus*, *Finegoldia*, *Parvimonas*, *Peptoniphilus* ve *Peptostreptococcus* spp dahildir.

Merino Çalışması (Genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz üreticilerine bağlı kan dolaşımı enfeksiyonları)

Prospektif, non-inferioriteye, paralel gruplu, yayınlanmış randomize klinik bir araştırmada meropeneme kıyasla piperasilin/tazobaktam ile kesin (yani in vitro olarak doğrulanmış duyarlılığa dayalı) tedavi, seftriaksona duyarlı olmayan *E. Coli* veya *K. Pneumoniae* kan dolaşımı enfeksiyonları bulunan yetişkin hastalarda inferior olmayan 30 günlük mortalite ile sonuçlanmamıştır.

Meropeneme randomize edilen 191 hastadan 7'sine (%3,7) kıyasla piperasilin/tazobaktama randomize edilen toplam 187 hastadan 23'ü (%12,3) 30 günde primer mortalite sonucunu karşılamıştır (risk farkı, %8,6 [tek taraflı %97,5 GA – ∞ ila %14,5]; non-inferiorite için P=0,90). Fark, %5'lik non-inferiorite marjını karşılamamıştır.

Etkiler, protokol uyarınca popülasyon analizinde uyumlu olmuştur; meropenem grubundaki 186 hastadan 7'sine (%3,8) kıyasla piperasilin/tazobaktam grubundaki 170 hastadan 18'i (%10,6) primer sonucu karşılamıştır (risk farkı, %6,8 [tek taraflı %97,5 GA, - ∞ ila %12,8]; non-inferiorite için P=0,76).

4. güne kadarki klinik ve mikrobiyolojik iyileşme (sekonder sonuçlar), meropenem için randomize edilen 185 hastanın 138'ine (%74,6) kıyasla piperasilin/tazobaktam grubundaki 177 hastanın 121'inde (%68,4) meydana gelmiştir (risk farkı, %6,2 [%95 GA – %15,5 ila 3,1]; P=0,19). Sekonder sonuçlar için istatistiksel testler 2 taraflı olmuş; P<0,05 değeri ile anlamlı kabul edilmiştir.

Bu çalışmada, çalışma grupları arasında bir mortalite dengesizliği saptanmıştır. Piperasilin/tazobaktam grubunda meydana gelen ölümlerin, eş zamanlı enfeksiyondan ziyade altta yatan hastalıklarla ilişkili olduğu varsayılmıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

En yaygın uygulama yolu, i.v. 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 tazobaktamın plazma proteinlerine bağlanması yaklaşık %30'dur. Tazobaktam ve piperasilinin bağlanması diğer bir bileşiğin varlığından etkilenmez. Tazobaktam metabolitlerinin proteine bağlanması göz ardı edilir.

AVİTAZ konsantrasyonları bağırsak mukozası, safra kesesi, safra, akciğer ve kemik gibi doku ve vücut sıvılarına geniş ölçüde dağılır. AVİTAZ 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 minor desetil metabolitine metabolize edilir. Tazobaktam, mikrobiyolojik olarak inaktif olduğu bulunan tek bir metabolite metabolize edilir.

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. Tazobaktam, öncelikle böbreklerden, idrarda dozun %80'i değişmemiş ilaç ve kalan doz da metabolit olarak atılır. Piperasilin, tazobaktam ve desetil piperasilin de safraya salgılanır.

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:

AVİTAZ doğrusal farmakokinetik özellik gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek fonksiyon bozukluğunda:

AVİTAZ 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 diyaliz ile diyalizata geçerken, tazobaktam dozu %18'e kadar olan bir oranda tazobaktam metaboliti şeklinde vücuttan uzaklaştırılır.

Karaciğer fonksiyon bozukluğunda:

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 pediatrik 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.

İrk:

Asya (n=9) ve Kafkas (n=9) ırklarından tek doz 4 g/0.5 g alan sağlıklı gönüllüler incelendiğinde piperasilin ve tazobaktam farmakokinetiğinde bir fark yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik olmayan veriler, tekrarlayan doz toksisitesi ve genotoksisite ile ilgili konvansiyonel çalışmalara göre insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır. Karsinogenisite çalışmaları piperasilin, tazobaktam veya kombinasyonları için yürütülmemiştir.

Sıçanlara intraperitoneal yoldan tazobaktam veya piperasilin/tazobaktam kombinasyonu uygulanarak yapılan doğurganlık ve genel üreme çalışması, maternal toksisite ile eş zamanlı olarak, batın büyüklüğünde azalma ve kemikleşme gecikmeleri ve kaburga varyasyonları ile fetüslerde artış bildirmiştir. F1 neslinin fertilitesi ve F2 neslinin embriyonik gelişimi bozulmamıştır.

Farelere ve sıçanlara intravenöz yoldan tazobaktam veya piperasilin/tazobaktam kombinasyonu uygulanarak yapılan teratojenite çalışmaları, maternal olarak toksik dozlarda sıçan fetal ağırlıklarında hafif azalmaya neden olmuş ancak teratojenik etkiler göstermemiştir.

Sıçanlara intraperitoneal yoldan tazobaktam veya piperasilin/tazobaktam kombinasyonu uygulanmasından sonra peri/postnatal gelişim, maternal toksisite ile eş zamanlı olarak bozulmuştur (yavru ağırlıklarında azalma, ölü doğumda artış, yavru ölümünde artış).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Yardımcı madde içermez.

6.2. Geçimsizlikler

Uyumluluęu bilinmediğinden piperasilin/tazobaktam diğer ilaçlarla şınga veya infüzyon şişesi içinde karıştırılmamalıdır. AVİTAZ'ın başka bir antibiyotik ile beraber alındığında ilaçlar ayrı ayrı uygulanmalıdırlar. AVİTAZ aminoglikozidlerle *in vitro* karışımı aminoglikozidin önemli inaktivasyonuyla sonuçlanabilir.

Kimyasal instabileden dolayı AVİTAZ, tek başına sodyum bikarbonat içeren çözeltilerle kullanılmamalıdır.

AVİTAZ kan ürünlerine veya albumin hidrolizatlarına ilave edilmez.

AVİTAZ laktatlı ringer çözeltileri ile geçimsizdir.

AVİTAZ, uygunluğu kanıtlanmadıkça diğer ilaçlardan ayrı bir infüzyon seti ile uygulanmalıdır.

6.3. Raf ömrü

Raf ömrü 24 aydır.

Kullanıma hazır çözeltiler, buzdolabında (2 – 8 °C) 48 saat, oda sıcaklığında 24 saat dayanıklı kalırlar. Seyreltilmiř özeltiler buzdolabında (2-8 °C), i.v. torba veya şıngalar içinde saklandıklarında 48 saat dayanıklı kalır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Liyofilize Toz: Steril liyofilize AVİTAZ tozunu içeren flakonlar 25 °C'nin 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.

Kullanılmayan özelti atılmalıdır.

6.5. Ambalajın nitelięi ve içerięi

50 ml Tip III renksiz cam flakon, steril bromobutil tapa 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 Yönetmelięi” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

AVİTAZ'ın aminoglikozidlerle birlikte kullanımı

Beta laktam antibiyotikleri ile aminoglikozidlerin *in vitro* inaktivasyonundan dolayı, piperasilin/tazobaktam ve aminoglikozidler ayrı uygulamada tavsiye edilir. Aminoglikozidler ile

birlikte tedavi önerildiğinde piperasilin/tazobaktam ve aminoglikozidler ayrı seyreltilmeli ve rekonstitüe edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Avis İlaç Sanayii ve Ticaret A.Ş.
İst. Tuzla Organize Sanayi Bölgesi
10. Cadde No:8 Tuzla / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2015/775

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

17.09.2015

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ