

## **I. MELLÉKLET**

***Felsorolás: megnevezés, gyógyszerforma(k), gyógyszerkészítmény-  
dózis(ok), alkalmazási mód(ok), forgalomba hozatali engedély jogosultja(i)  
a tagállamokban***

<b><u>EU/EGT Tagállam</u></b>	<b><u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u></b>	<b><u>Törzskönyvezett megnevezés Név</u></b>	<b><u>Hatáserősség</u></b>	<b><u>Gyógyszerforma</u></b>	<b><u>Az alkalmazás módjai</u></b>	<b><u>Tartalom (koncentráció)</u></b>
Ausztria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H Floridsdorfer Hauptstraße 1, A-1210 Wien Austria	Tazonam 4,0 g/0,5 g - Trockenstechampullen	4,0 g/0,5 g	Liofilizátum oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz	Intravénás alkalmazás	4,0 g piperacillin piperacillin-nátrium formájában és 0,5 g tazobaktám tazobaktám-nátrium formájában injekciós üvegenként
Belgium	Pfizer S.A. Boulevard de la Plaine 17 1050 Brussels Belgium	Tazocin 2g/250 mg poudre pour solution injectable	2g/250 mg	Por oldatos injekcióhoz	Intravénás alkalmazás	2,085 g piperacillin- nátrium + 268,30 mg tazobaktám-nátrium
Belgium	Pfizer S.A. Boulevard de la Plaine 17 1050 Brussels Belgium	Tazocin 4g/500 mg poudre pour solution injectable	4g/500 mg	Por oldatos injekcióhoz	Intravénás alkalmazás	4,170 g piperacillin- nátrium + 536,60 mg tazobaktám-nátrium
Bulgária	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	TAZOCIN 4 g/0,5 g powder for solution for injection/infusion Piperacillin/Tazobactam	4g/0,5g	por oldatos injekcióhoz/infúzióhoz	Intravénás alkalmazás	4 g piperacillin 4,170 g piperacillin-nátrium formájában és 500 milligramm tazobaktám 0,5366 g tazobaktám-nátrium formájában
Ciprus	Pfizer Hellas A.E. 243 Messoghion Avenue 154 51 Neo Psychico Greece	TAZOCIN® EF	2.25 G/VIAL	Por oldatos injekcióhoz	Intravénás alkalmazás	2 g piperacillin 2,085 g piperacillin-nátrium formájában és 0,250 g tazobaktám 0,2683 g tazobaktám- nátrium formájában.

<b><u>EU/EGT Tagállam</u></b>	<b><u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u></b>	<b><u>Törzskönyvezett megnevezés Név</u></b>	<b><u>Hatáserősség</u></b>	<b><u>Gyógyszerforma</u></b>	<b><u>Az alkalmazás módjai</u></b>	<b><u>Tartalom (koncentráció)</u></b>
Ciprus	Pfizer Hellas A.E. 243 Messoghion Avenue 154 51 Neo Psychico Greece	TAZOCIN® EF	4.5 G/VIAL	Por oldatos injekcióhoz	Intravénás alkalmazás	4 g piperacillin 4,17 g piperacillin-nátrium formájában és 0,5 g tazobaktám 0,5366 g tazobaktám-nátrium formájában.
Csehország	Pfizer spol. s r.o. Stroupežnického 3191/17, 150 00 Praha Smíchov, Czech Republic	Tazocin 2,25 g	2,25 g	Por oldatos injekcióhoz	Intravénás alkalmazás	2 g piperacillin / 0,25 g tazobaktám
Csehország	Pfizer spol. s r.o. Stroupežnického 3191/17, 150 00 Praha Smíchov Czech Republic	Tazocin 4,5 g	4,5 g	Por oldatos injekcióhoz	Intravénás alkalmazás	4 g piperacillin / 0,5 g tazobaktám
Dánia	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Denmark	Tazocin	2 g/0,25 g	Por oldatos injekcióhoz/infúzióhoz	Intravénás alkalmazás	2 g piperacillin, piperacillin-nátrium formájában és 0,25 g tazobaktám, tazobaktám-nátrium formájában.
Dánia	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Denmark	Tazocin	4 g/0,5 g	Por oldatos injekcióhoz/infúzióhoz	Intravénás alkalmazás	4 g piperacillin, piperacillin-nátrium formájában és 0,5 g tazobaktám, tazobaktám-nátrium formájában
Észtország	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	TAZOCIN 4,5G	4000mg +500mg	Por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz	Intravénás alkalmazás	4000 mg piperacillin 4,170 g piperacillin-nátrium formájában és 500 mg tazobaktám 0,5366 g tazobaktám-nátrium formájában.

<b><u>EU/EGT Tagállam</u></b>	<b><u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u></b>	<b><u>Törzskönyvezett megnevezés Név</u></b>	<b><u>Hatáserősség</u></b>	<b><u>Gyógyszerforma</u></b>	<b><u>Az alkalmazás módjai</u></b>	<b><u>Tartalom (koncentráció)</u></b>
Finnország	Pfizer Oy Tietokuja 4, 00330 Helsinki, Finland	Tazocin	2 g/0,25 g	Por oldatos injekcióhoz/infúzióhoz	Intravénás alkalmazás	2,085 g piperacillin- nátrium 0,2683 g tazobaktám-nátrium
Finnország	Pfizer Oy Tietokuja 4, 00330 Helsinki, Finland	Tazocin	4 g/0,5 g	Por oldatos injekcióhoz/infúzióhoz	Intravénás alkalmazás	4,170 g piperacillin- nátrium 0,5366 g tazobaktám-nátrium
Franciaország	Pfizer, Coeur Défense - Tour A – La Défense 4 92931 PARIS LA DEFENSE Cedex France	TAZOCILLINE 2 g/250 mg, poudre pour solution pour perfusion	2g/250mg	Por oldatos infúzióhoz	Infúzió	2,085 g piperacillin- nátrium 268,300 mg tazobaktám-nátrium
Franciaország	Pfizer, Coeur Défense - Tour A – La Défense 4 92931 PARIS LA DEFENSE Cedex France	TAZOCILLINE 4 g/500 mg, poudre pour solution pour perfusion	4g/500mg	Por oldatos infúzióhoz	Infúzió	4,170 g piperacillin- nátrium 536,600 mg tazobaktám-nátrium
Németország	Pfizer Pharma GmbH Linkstr. 10 10785 Berlin Germany	Tazobac EF 4g/0,5g	4g/0.5g	Liofilizátum injekcióhoz vagy infúzióhoz	Intravénás alkalmazás (infúzió, injekció)	4 g piperacillin 4,17 g piperacillin-nátrium formájában 0.5 g tazobaktám 0,5366 g tazobaktám-nátrium formájában
Görögország	Pfizer Hellas A.E. 243 Messoghion Avenue 154 51 Neo Psychico Greece	TAZOCIN® EF	2+0,250 G/VIAL	Por oldatos injekcióhoz	Intravénás alkalmazás	2 g piperacillin 2,085 g piperacillin-nátrium formájában és 0,250 g tazobaktám 0,2683 g tazobaktám- nátrium formájában.

<b><u>EU/EGT Tagállam</u></b>	<b><u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u></b>	<b><u>Törzskönyvezett megnevezés Név</u></b>	<b><u>Hatáserősség</u></b>	<b><u>Gyógyszerforma</u></b>	<b><u>Az alkalmazás módjai</u></b>	<b><u>Tartalom (koncentráció)</u></b>
Görögország	Pfizer Hellas A.E. 243 Messoghion Avenue 154 51 Neo Psychico Greece	TAZOCIN® EF	4+0,500 G/VIAL	Por oldatos injekcióhoz	Intravénás alkalmazás	4 g piperacillin 4,17 g piperacillin-nátrium formájában és 0,5 g tazobaktám 0,5366 g tazobaktám-nátrium formájában
Magyarország	Wyeth Whitehall Export GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	Tazocin 4,5 g injekció	4.5g	Por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz	Intravénás alkalmazás	0,500 g tazobaktám 0,5366 g tazobaktám-nátrium formájában és 4,00 g piperacillin 4,170 g piperacillin-nátrium formájában
Írország	John Wyeth & Brother Limited (trading as Wyeth Pharmaceuticals) Huntercombe Lane South Taplow, Maidenhead, Berks, SL6 0PH United Kingdom	Tazocin 2g/0.25g Powder for Solution for Injection or Infusion	2g/0.25g	Por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz	Intravénás alkalmazás	2 g piperacillin és 0,25g tazobaktám (mindkettő nátriumsó formájában).
Írország	John Wyeth & Brother Limited (trading as Wyeth Pharmaceuticals) Huntercombe Lane South Taplow, Maidenhead, Berks, SL6 0PH United Kingdom	Tazocin 4g/0.5g Powder for Solution for Injection or Infusion	4g/0.5g	Por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz	Intravénás alkalmazás	4 g piperacillin és 0,5g tazobaktám (mindkettő nátriumsó formájában).

<b><u>EU/EGT Tagállam</u></b>	<b><u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u></b>	<b><u>Törzskönyvezett megnevezés Név</u></b>	<b><u>Hatáserősség</u></b>	<b><u>Gyógyszerforma</u></b>	<b><u>Az alkalmazás módjai</u></b>	<b><u>Tartalom (koncentráció)</u></b>
Olaszország	Wyeth Lederle S.p.A. Via Nettunense, 90 Aprilia (LT), 04011, Italy	TAZOCIN	2g+0,250g	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás	2085 mg piperacillin- nátrium (2 g piperacillinnek felel meg) 268,3 mg tazobaktám-nátrium (250 mg tazobaktámnak felel meg)
Olaszország	Wyeth Lederle S.p.A. Via Nettunense, 90 Aprilia (LT), 04011, Italy	TAZOCIN	4g+0.500 g	Por oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás	4170 mg piperacillin- nátrium (4 g piperacillinnek felel meg) 536,6 mg tazobaktám-nátrium (500 mg tazobaktámnak felel meg)
Lettország	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	TAZOCIN 4,0g/0,5g pulveris injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai	4,0g/0,500 g	Por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz	Intravénás alkalmazás	4 g piperacillin 4,170 g piperacillin-nátrium formájában 500 milligramm tazobaktám 0,5366 g tazobaktám-nátrium formájában
Litvánia	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	TAZOCIN	4,0g/0,5g	Por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz	Intravénás alkalmazás	4 g piperacillin 4,170 g piperacillin-nátrium formájában 500 milligramm tazobaktám 0,5366 g tazobaktám-nátrium formájában

<b><u>EU/EGT Tagállam</u></b>	<b><u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u></b>	<b><u>Törzskönyvezett megnevezés Név</u></b>	<b><u>Hatáserősség</u></b>	<b><u>Gyógyszerforma</u></b>	<b><u>Az alkalmazás módjai</u></b>	<b><u>Tartalom (koncentráció)</u></b>
Luxemburg	Pfizer S.A. Boulevard de la Plaine 17 1050 Brussels Belgium	Tazocin 2g/250 mg poudre pour solution injectable	2g/250 mg	Por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz	Intravénás alkalmazás	2,085 g piperacillin- nátrium + 268,30 mg tazobaktám-nátrium
Luxemburg	Pfizer S.A. Boulevard de la Plaine 17 1050 Brussels Belgium	Tazocin 4g/500 mg poudre pour solution injectable	4g/500mg	Por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz	Intravénás alkalmazás	4,170 g piperacillin- nátrium + 536,60 mg tazobaktám-nátrium
Málta	John Wyeth & Brother Limited (trading as Wyeth Pharmaceuticals) Huntercombe Lane South Taplow Maidenhead Berkshire SL6 0PH United Kingdom	Tazocin 2g/0.25 g Powder for solution for injection or Infusion	2g/0.25g	Por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz	Intravénás alkalmazás	A TAZOCIN 2g/0.25g két hatóanyagot tartalmaz; 2 g piperacillint és 0,25 g tazobaktámot, mindkettőt nátriumsó formájában.
Málta	John Wyeth & Brother Limited (trading as Wyeth Pharmaceuticals) Huntercombe Lane South Taplow Maidenhead Berkshire SL6 0PH United Kingdom	TAZOCIN 4g/0.5g Powder for solution for injection or Infusion	4g/0.5g	Por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz	Intravénás alkalmazás	A TAZOCIN 4g/0.5g két hatóanyagot tartalmaz; 4 g piperacillint és 0,5 g tazobaktámot, mindkettőt nátriumsó formájában.
Hollandia	Pfizer B.V. Rivium westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel The Netherlands	Tazocin® 2 g/ 250 mg	2g /250 mg	Por oldatos injekcióhoz	Intravénás alkalmazás	2 g piperacillin és 250 mg tazobaktám piperacillin-nátrium és tazobaktám- nátrium formájában.

<b><u>EU/EGT Tagállam</u></b>	<b><u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u></b>	<b><u>Törzskönyvezett megnevezés Név</u></b>	<b><u>Hatáserősség</u></b>	<b><u>Gyógyszerforma</u></b>	<b><u>Az alkalmazás módjai</u></b>	<b><u>Tartalom (koncentráció)</u></b>
Hollandia	Pfizer B.V. Rivium westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel The Netherlands	Tazocin® 4 g/ 500 mg	4 g/500mg	Por oldatos injekcióhoz	Intravénás alkalmazás	4 g piperacillin és 500 mg tazobaktám piperacillin-nátrium és tazobaktám-nátrium formájában
Norvégia	Pfizer AS Postboks 3 1324 Lysaker Norway	Tazocin	2 g/0,25 g	Por oldatos injekcióhoz /infúzióhoz	Intravénás alkalmazás	2 g piperacillin piperacillin-nátrium formájában és 0,25 g tazobaktám tazobaktám-nátrium formájában
Norvégia	Pfizer AS Postboks 3 1324 Lysaker Norway	Tazocin	4 g/0,5 g	Por oldatos injekcióhoz /infúzióhoz	Intravénás alkalmazás	4 g piperacillin piperacillin-nátrium formájában és 0,5 g tazobaktám tazobaktám-nátrium formájában
Lengyelország	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Tazocin	2g + 0,25g	Por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz	Intravénás alkalmazás	2 g piperacillin (piperacillin-nátrium formájában) és 0,25 g tazobaktám (tazobaktám-nátrium formájában).
Lengyelország	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Tazocin	4g + 0,5g	Por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz	Intravénás alkalmazás	4 g piperacillin (piperacillin-nátrium formájában) és 0,5 g tazobaktám (tazobaktám-nátrium formájában).



<b><u>EU/EGT Tagállam</u></b>	<b><u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u></b>	<b><u>Törzskönyvezett megnevezés Név</u></b>	<b><u>Hatáserősség</u></b>	<b><u>Gyógyszerforma</u></b>	<b><u>Az alkalmazás módjai</u></b>	<b><u>Tartalom (koncentráció)</u></b>
Portugália	Instituto Pasteur de Lisboa, S.A. Rua Dr. António Loureiro Borges, 2 Arquiparque - Miraflores 1495-131 ALGÉS Portugal	Tazobac	2000 mg + 250 mg	Por oldatos injekcióhoz	Intravénás alkalmazás	2 g piperacillin 2,085 g piperacillin-nátrium formájában és 250 mg tazobaktám 0,2683 g tazobaktám-nátrium formájában.
Portugália	Instituto Pasteur de Lisboa, S.A. Rua Dr. António Loureiro Borges, 2 Arquiparque - Miraflores 1495-131 ALGÉS Portugal	Tazobac	4000 mg + 500 mg	Por oldatos injekcióhoz	Intravénás alkalmazás	4 g piperacillin 4,170 g piperacillin-nátrium formájában és 500 mg tazobaktám 0,5366 g tazobaktám-nátrium formájában
Románia	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Tazocin 2,25 g, liofilizát pentru soluție injectabilă/ perfuzabilă	2,00/0,25g	Liofilizált por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz	Intravénás alkalmazás	2 g piperacillin piperacillin-nátrium formájában és 0,25 g tazobaktám tazobaktám-nátrium formájában.
Románia	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Tazocin 4,5 g, liofilizát pentru soluție injectabilă/ perfuzabilă	4,00/0,5g	Liofilizált por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz	Intravénás alkalmazás	4 g piperacillin piperacillin-nátrium formájában és 0,5 g tazobaktám tazobaktám-nátrium formájában.
Szlovákia	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Tazocin 2,25g	2.25g	Por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz	Intravénás alkalmazás	2 g piperacillint tartalmaz 2,085 g piperacillin-nátrium formájában és 250 milligramm tazobaktámot tartalmaz 0,2683 g tazobaktám-nátrium formájában

<b><u>EU/EGT Tagállam</u></b>	<b><u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u></b>	<b><u>Törzskönyvezett megnevezés Név</u></b>	<b><u>Hatáserősség</u></b>	<b><u>Gyógyszerforma</u></b>	<b><u>Az alkalmazás módjai</u></b>	<b><u>Tartalom (koncentráció)</u></b>
Szlovákia	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Tazocin 4,5g	4.5g	Por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz	Intravénás alkalmazás	4 g piperacillint tartalmaz 4,170 g piperacillin-nátrium formájában és 500 milligramm tazobaktámot tartalmaz 0,5366 g tazobaktám-nátrium formájában
Szlovénia	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	TAZOCIN 4,5 g prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	4.0g/0.5g	Por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz	Intravénás alkalmazás	4 g piperacillin 4,170 g piperacillin-nátrium formájában és 500 mg tazobaktám 0,5366 g tazobaktám-nátrium formájában.
Spanyolország	Wyeth Farma S.A. Ctra. Burgos, Km 23 - Desvío Algete Km 1 28700 San Sebastián de los Reyes (Madrid), Spain	Tazocel 2/0,25 g Polvo para solución inyectable	2/0,25 g	Por oldatos injekcióhoz	Intravénás alkalmazás	2 g piperacillin (piperacillin-nátrium formájában) 0,25 g tazobaktám (tazobaktám-nátrium formájában)
Spanyolország	Wyeth Farma S.A. Ctra. Burgos, Km 23 - Desvío Algete Km 1 28700 San Sebastián de los Reyes (Madrid), Spain	Tazocel 4/0,5 g Polvo para solución inyectable	4/0,5 g	Por oldatos injekcióhoz	Intravénás alkalmazás	4 g piperacillin (piperacillin-nátrium formájában) 0,50 g tazobaktám (tazobaktám-nátrium formájában)
Svédország	Pfizer AB Vetenskapsvägen 10 191 90 Sollentuna, Sweden	Tazocin	2 g/0,25 g	Por oldatos injekcióhoz / infúzióhoz	Intravénás alkalmazás	2 g piperacillinnek megfelelő piperacillin-nátrium, és 0,25 g tazobaktámnak megfelelő tazobaktám-nátrium

<b><u>EU/EGT Tagállam</u></b>	<b><u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u></b>	<b><u>Törzskönyvezett megnevezés Név</u></b>	<b><u>Hatáserősség</u></b>	<b><u>Gyógyszerforma</u></b>	<b><u>Az alkalmazás módjai</u></b>	<b><u>Tartalom (koncentráció)</u></b>
Svédország	Pfizer AB Vetenskapsvägen 10 191 90 Sollentuna, Sweden	Tazocin	4 g/0,5 g	Por oldatos injekcióhoz / infúzióhoz	Intravénás alkalmazás	4 g piperacillinnek megfelelő piperacillin-nátrium, és 0,5 g tazobaktámnak megfelelő tazobaktám-nátrium
Nagy-Britannia	John Wyeth & Brother Limited (trading as Wyeth Pharmaceuticals) Huntercombe Lane South Taplow Maidenhead Berkshire SL6 0PH United Kingdom	TAZOCIN 2g/0.25g Powder for Solution for Injection or Infusion	2.25g	Por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz	Intravénás alkalmazás	2 g piperacillin és 250 mg tazobaktám, mindkettő nátriumsó formájában.
Nagy-Britannia	John Wyeth & Brother Limited (trading as Wyeth Pharmaceuticals) Huntercombe Lane South Taplow Maidenhead Berkshire SL6 0PH United Kingdom	TAZOCIN 4g/0.5g Powder for Solution for Injection or Infusion	4.5g	Por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz	Intravénás alkalmazás	4 g piperacillin és 500 mg tazobaktám, mindkettő nátriumsó formájában.

## **II. melléklet**

***Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) által beterjesztett tudományos következtetések és az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató módosításának indoklása***

## Tudományos következtetések

### **A Tazocin és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének összegzése**

A Tazocin bekerült azon készítmények listájába, amelyeknél harmonizálni kell az alkalmazási előírást, mivel a tagállamok eltérő döntéseket hoztak a nemzeti eljárásokban a készítmény engedélyezését illetően. A piperacillin-nátrium széles spektrumú antibakteriális aktivitással rendelkező félszintetikus ureidopenicillin, amely *Pseudomonas aeruginosa* és egyéb érzékeny baktériumok okozta fertőzések kezelésére alkalmazható. Klinikai szerepét erősítette egy irreverzibilis  $\beta$ -laktamáz-gátló (a tazobaktám) hozzáadása, amely megvédi a piperacillint a  $\beta$ -laktamázt termelő baktériumok általi enzimatis lebonthatástól, kiszélesítve ezzel antimikrobiális spektrumát. A tazobaktám egy penicillinsav szulfon-származéka, amely a szulbaktáméhoz hasonló, de annál erősebbnek tekintett  $\beta$ -laktamáz-gátló tulajdonságokkal rendelkezik. A piperacillin és tazobaktám 8:1 arányú kombinációja hatásos a súlyos polimikrobiális fertőzések, köztük intraabdominális, bőr- és légyszöveti fertőzések kezelésében, valamint engedélyezték és forgalmazzák Gram-pozitív és Gram-negatív aerob és anaerob mikroorganizmusok okozta számos fertőzés kezelésére.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kihasználta a lehetőséget a 3. modul harmonizálására, és benyújtotta a Minőségi adatok átfogó összegzésének (Quality Overall Summary – QOS) aktualizált változatát. A CHMP úgy határozott, hogy a hármas kombinációt (intramuscularis beadás lidokainnal) kiveszi az eljárás hatálya alól, az előiratban foglaltaknak megfelelően. Az első értékelés után nyitott kérdések számos listája került megtárgyalásra. A CHMP szerkesztőcsoportja két alkalommal ült össze.

#### **4.1. pont – Terápiás javallatok**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtotta a kérelmezett harmonizált javallatok listáját az aktuális irányelvek (a Európai Bizottság alkalmazási előírásokra vonatkozó, 2009. szeptemberi irányelve, valamint a CPMP/EWP/558/95 rev 1 - *Note for Guidance on Evaluation of Medicinal Products Indicated for Treatment of Bacterial Infections, 2004*) és a forgalomba hozatali engedély jogosultjának törzsadatlapja (Core Data Sheet - CDS) alapján. A CHMP általános megjegyzéseket fűzött a 4.1 ponthoz, figyelembe véve, hogy az előirat kimondja, miszerint akkor engedélyezhető egy javallat, amennyiben a klinikai adatok alátámasztják a kedvező az előny-kockázat arány, és tükrözik a gyakran előforduló fertőzések típusainak és súlyosságának körét. A javallatoknak a fertőzésre (annak lokalizációjára) specifikusnak kell lenniük. Amennyiben egy szer bizonyos betegek alpopulációjánál (pl. károsodott immunrendszerű betegek) alkalmazható, a javallatoknak ebben az esetben is a lehető legspecifikusabbnak kell lenniük a rendelkezésre álló adatok alapján. A konkrét javallatokat az alábbiakban tárgyaljuk a fertőzés lokalizációja szerint. A klinikai gyakorlatban, valamint az egyes országokban érvényes kezelési ajánlásokban fennálló eltérések miatt minden javallatnál fel kell tüntetni a következő mondatot: „*Figyelembe kell venni az antibakteriális szerek megfelelő használatára vonatkozó hivatalos iránymutatást.*”

##### 1. Alsó légúti fertőzések

A CHMP értékelt a benyújtott adatokat, és úgy vélte, hogy a „légúti fertőzés” (respiratory tract infection – RTI), valamint az „alsó légúti fertőzés” (lower respiratory tract infection – LRTI) nem specifikus, pontos jelentésük tetszőlegesen értelmezhető, ezért a leíró részt szétválasztotta a közösségben szerzett pneumóniára (community acquired pneumonia – CAP) és a kórházban szerzett pneumóniára (hospital acquired pneumonia – HAP), beleértve a lélegeztetés során szerzett pneumóniát (ventilator acquired pneumonia – VAP) is.

A CAP vonatkozásában a CHMP megjegyezte, hogy a forgalomba hozatali engedély iránti első kérelemben benyújtott nem összehasonlító vizsgálatokat légúti fertőzésekben, köztük alsó légúti fertőzésekben és krónikus bronchitis akut exacerbációjában (exacerbation of chronic bronchitis – AECB) szenvedő betegek bevonásával végezték. A CHMP úgy vélte, hogy az AECB nem fogadható el a superioritást (placebóénál jobb hatást) bizonyító vizsgálat hiánya miatt.

A HAP vonatkozásában a CHMP figyelembe vette a benyújtott összehasonlító vizsgálatokat, amelyeket csak HAP-ban, HAP-ban és VAP-ban, vagy csak VAP-ban szenvedő betegek bevonásával végeztek. Ezekben a vizsgálatokban a Tazocint számos különféle adagolási sémában alkalmazták, és a különféle vizsgálatokban többféle komparátort használtak, amelyek mindegyikét aminoglikoziddal vagy anélkül adták. Az összes bizonyíték arra utal, hogy a 8 óránként vagy lehetőleg inkább 6 óránként adott 4,5 g

kielégítő hatásosságot biztosít a HAP-ban és VAP-ban szenvedő betegek kezelése során. Ezért a CHMP úgy vélte, hogy a bizonyítékok alátámasztják a Tazocin alkalmazását a HAP, illetve VAP kezelésében.

A CHMP úgy határozott, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja kielégítően bizonyította a Tazocin hatásosságát az LRTI-k kezelésében. A CHMP úgy vélte, hogy a Tazocin nagyon értékes széles antibakteriális aktivitása miatt, amely magában foglal sok Gram-pozitív és Gram-negatív kórokozót, anaerob baktériumokat, valamint számos, a nosocomialis fertőzések gyakori kórokozójaként számon tartott, ún. „multi-drug” rezisztens mikroorganizmust is. Ezért a gyógyszert a súlyos betegek hospitalizációt igénylő, közösségben szerzett pneumoniás eseteire kell tartalékolni, és nem szabad kevésbé súlyos fertőzések kezelésére alkalmazni, amelyekre megfelelőbb alternatívák állnak rendelkezésre. A CHMP – szerkesztőcsoportjának álláspontjával összhangban, és figyelembe véve a kiterjedt klinikai tapasztalatot – a korlátozott adatok ellenére végül úgy vélte, hogy a Tazocin lefedi a súlyos CAP, HAP és VAP kialakulásáért felelős legtöbb mikroorganizmust. A CHMP a következő harmonizált javallatot fogadta el:

*„Súlyos pneumonia, beleértve a kórházban szerzett és a lélegeztetéssel összefüggő pneumoniát”*

## 2. Húgyúti fertőzések

A CHMP értékelte a benyújtott adatokat, és megjegyezte, hogy a legtöbb tagállam felsorolja a javallatok között a húgyúti fertőzéseket (UTI), és hogy néhány alkalmazási előírásban a javallat a szövődmenyes UTI-ra korlátozódik. A számos klinikai vizsgálat, a Tazocin farmakokinetikai tulajdonságai és antibakteriális spektruma alapján a gyógyszer hatásossága igazolt ebben a javallatban, de a CHMP azt is megjegyezte, hogy a szövődmenyes UTI nagyon gyakori fertőzés, és a nemzetközi irányelvek szerint számos ajánlott kezelési lehetőség van, amelyekbe azonban általában nem tartozik bele a Tazocin. A korábbi megállapítás értelmében a piperacillin-tazobaktám kombinációt olyan esetekre kell fenntartani, amelyeknél a széles spektrumú szerre valóban szükség van, vagyis nem súlyos fertőzések kezelésére nem alkalmazható. A CHMP ezért úgy határozott, hogy a Tazocin nem megfelelő a szövődmenyes húgyúti fertőzések rutinszerű kezelésére. Ehelyett a szövődmenyes UTI-re és pyelonephritisre vonatkozó korlátozottabb javallatot javasolta a közelmúltban harmonizált egyéb készítményekkel összhangban, valamint a klinikai gyakorlatnak megfelelően. A CHMP szerkesztőcsoportjával folytatott egyeztetéseket követően, valamint a rendelkezésre álló összes adat alapján a CHMP úgy döntött, hogy korlátozza a javallatot, és a következő javallatot fogadta el:

*„Szövődmenyes húgyúti fertőzések (beleértve a pyelonephritist)”*

## 3. Gastrointestinalis, epeúti és abdominalis fertőzések

A CHMP értékelte a benyújtott adatokat, és megjegyezte, hogy az összes érintett tagállam belevette a javallatok közé az intraabdominalis fertőzéseket, bár a pontos megfogalmazás eltérő volt. A CHMP felülvizsgálta a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatát az aktuális irányelveknek megfelelő módosítás tárgyában, és úgy vélte, hogy a rendelkezésre álló bizonyítékok kellően alátámasztják a 4,5 g Tazocin 8 óránként történő alkalmazását ennél a javallatnál. A CHMP szerkesztőcsoportjával folytatott egyeztetéseket követően, valamint a rendelkezésre álló összes adat alapján a CHMP úgy döntött, hogy korlátozza a javallatot, és a következő javallatot fogadta el:

*„Szövődmenyes intraabdominalis fertőzések”*

## 4. Bőr- és lágyrészfertőzések

A CHMP értékelte a benyújtott adatokat, ugyanakkor megjegyezte, hogy az összehasonlító vizsgálatok mindegyikét az USA-ban elsőként engedélyezett 6 óránként 3,375 g-os adagolási sémával végezték. A CHMP véleménye szerint ezek a vizsgálatok arra utalnak, hogy a Tazocin hatásos a cSSTI kezelésében, és azon az állásponton volt, hogy a Tazocin biztonságosságát és hatásosságát a bőr- és lágyrészfertőzések kezelésében jól alátámasztja számos klinikai vizsgálat, tudományos társaságok által kiadott kezelési irányelvek, valamint a klinikai gyakorlatból származó tapasztalat. A forgalomba hozatali engedély jogosultja által kérelmezett szövegezés azonban nem volt összhangban az általános európai terminológiával, illetve a generikumok esetében a közelmúltban befejeződött eljárásokban alkalmazott szövegezéssel. A CHMP szerkesztőcsoportjával folytatott egyeztetéseket követően, valamint a rendelkezésre álló összes adat alapján a CHMP úgy döntött, hogy korlátozza a javallatot, és a következő javallatot fogadta el:

*„Szövődményes bőr- és légútfertőzések (beleértve a diabeteses láb fertőzéseit)“*

#### 5. Neutropeniás betegek fertőzései

A CHMP figyelembe vette a benyújtott adatokat. A CHMP szerkesztőcsoportjával folytatott egyeztetéseket követően és a rendelkezésre álló összes adat alapján a CHMP úgy döntött, hogy átfogalmazza a javallatot, és a következő javallatot fogadta el:

*„A Tazocin alkalmazható lázas neutropeniás betegek kezelésére olyan esetekben, amelyek feltételezhetően bakteriális fertőzés következményei“*

#### 6. Septicaemia, bacteraemia

A CHMP figyelembe vette a benyújtott adatokat, és megállapította, hogy számos vizsgálat bizonyította a Tazocin biztonságosságát és hatásosságát a septicaemiás betegek kezelésében, és hogy a széles spektrumú szereket, úgymint a piperacillin-tazobaktám kombinációt a klinikai gyakorlatban széles körben alkalmazzák ezekben az esetekben. A CHMP megjegyezte, hogy az alátámasztó bizonyítékok főként lázas neutropenia tárgyában végzett vizsgálatokból származnak, és a különböző vizsgálatokban együttvéve csak a betegek körülbelül negyedének volt „bacteraemiája”. Megjegyezték, hogy a vizsgálatok során a piperacillin-tazobaktám kombinációnak a komparátor készítményéhez hasonló volt a hatásossága, és az összes „bacteraemiás” esetben az egyéb javallatok közül egy vagy több is fennállt a betegeknél. Az összesített elemzésbe pozitív haemokultúrával rendelkező betegeket vontak be, azonban a vizsgálatok egyike sem definiálta prospektíven ezeket a betegeket, ezért nagyon valószínű, hogy a betegek többsége nem tenne eleget a sepsis kritériumainak. Figyelembe véve azonban a CHMP szerkesztőcsoportjának álláspontját, valamint elismerve a retrospektív elemzés elvégzésének nehézségeit, a CHMP a javallatra vonatkozóan rendelkezésre álló nagyon korlátozott adatok ellenére azon az állásponton volt, hogy a piperacillin-tazobaktám kombináció széles spektrumú antibakteriális aktivitással rendelkezik, ezért megfelelő lehetőséget nyújt a bacteraemia kezelésére. A CHMP a következő harmonizált javallatot fogadta el:

*„Olyan bacteraemiában szenvedő betegek kezelésére, ahol a bacteraemia kialakulása a fentiekben felsorolt fertőzésekkel összefüggésben áll, vagy feltételezhetően összefüggésben áll“.*

#### 7. Nőgyógyászati fertőzések, beleértve a postpartum endometritist és a kismencedeai gyulladást

A CHMP figyelembe vette a benyújtott adatokat, de nem tartotta azokat megfelelőnek a kérelmezett széles körű javallat vagy annak bármilyen minősített változatának alátámasztására. A CHMP ezért törölte a javallatot.

#### 8. Csont- és ízületi fertőzések

A CHMP figyelembe vette a benyújtott adatokat, valamint azt a tényt, hogy a csont- és ízületi fertőzések javallata az EU tagállamok körülbelül felében engedélyezve volt. Ugyanakkor a Tazocin csont- és ízületi fertőzések javallatában történő engedélyezése iránt az első európai kérelemben az egyetlen alátámasztó vizsgálat egy nyílt elrendezésű, nem összehasonlító vizsgálat volt, és összehasonlító vizsgálatból származó további adatokat nem adtak meg. Megadták három egyadagos, nyílt elrendezésű vizsgálat eredményeit a piperacillin-tazobaktám kombináció szöveti penetrációjának jellemzésére, de ezek az adatok önmagukban nem indokolják a kérelmezett javallatot. Bár a farmakokinetikai adatok arra utalnak, hogy a piperacillin és tazobaktám koncentrációja a csontban és a szinovialis szövetekben egyaránt megfelelő koncentrációt ér el az érzékeny mikroorganizmusok okozta fertőzések kezeléséhez, de a rendelkezésre álló klinikai dokumentációt túl korlátozottnak, továbbá a csont- és ízületi fertőzések javallatának indoklásához elégtelennek tartotta a CHMP. A CHMP ezért törölte a javallatot.

#### 9. Újszülöttek és gyermekek

A CHMP figyelembe vette a benyújtott adatokat, és úgy vélte, hogy a felnőttektől származó adatok relevánsnak tekinthetők, valamint a farmakokinetikai adatok felhasználhatók a hatásosság gyermekgyógyászati populációra történő extrapolálásához. Mivel gyermekekre vonatkozóan nagyon kevés klinikai adat áll rendelkezésre, és ezeket főként a felnőtt populációból történő extrapolálással kell származtatni, ezért a javallatok elfogadását ebben a populációban a felnőtt populációra vonatkozóan elfogadott javallatok határozzák meg. A benyújtott adatok és a piperacillin-tazobaktám neutropeniás és nem neutropeniás gyermekeknél mutatott biztonságosságára és hatásosságára vonatkozó klinikai tapasztalat fényében a CHMP úgy döntött, hogy a gyermekgyógyászati javallatok neutropeniás gyermekek esetében történő elfogadása indokolt. Széles körű klinikai tapasztalat áll rendelkezésre a neutropeniás felnőttek, valamint 2 éven felüli gyermekek feltételezhetően bakteriális fertőzések okozta lázának kezelése terén, amelyet gyakran aminoglikoziddal kombinációban végeznek, valamint a piperacillin-tazobaktám alkalmazása jól dokumentált ép immunrendszerű betegeknél.

Hasonlóképpen, a felnőttek és gyermekek körében végzett összehasonlító vizsgálatokból származó klinikai és farmakokinetikai adatok, valamint a 2 éven felüli gyermekeknél szerzett széles körű klinikai tapasztalat alátámasztja a készítmény biztonságosságát és hatásosságát gyermekkorú betegek intraabdominális fertőzéseinek kezelésében. A CHMP átdolgozta a javallat megfogalmazását, hogy az tükrözze a pivotális vizsgálatba bevont vizsgálati populációt, valamint a jelenlegi gyakorlatot, és a javallatot a felnőttekre vonatkozó javallattal összhangban fogalmazta meg. Következésképpen a CHMP az alábbi harmonizált javallatot fogadta el:

#### „2 és 12 év közötti gyermekek”

- Szövődményes intraabdominális fertőzések

*„A Tazocin alkalmazható lázas neutropeniás gyermekek kezelésére olyan esetekben, amelyek feltételezhetően bakteriális fertőzés következményei”*

#### **4.2. pont - Adagolás és alkalmazás**

Az alkalmazás módjának tekintetében a CHMP 30 perc alatt beadott intravénás infúziót javasolt a hatásosság és azon idő közötti összefüggés alapján, amely alatt a szabad (nem kötött) gyógyszer koncentrációja a vérben meghaladja a mikroorganizmus MIC-értékét ( $T > MIC$ ). Magasabb MIC-értékekkel rendelkező baktériumok által okozott fertőzések esetében gyakoribb adagolás szükséges, míg érzékenyebb baktériumok kevésbé gyakori adagolással is megfelelően kezelhetők. A felnőtt és serdülő (12 év feletti) betegek esetében az adagolás a fertőzés súlyosságától, lokalizációjától, valamint a javallattól függ. A CHMP a 6-8 óránként adott 4 g piperacillin/0,5 g tazobaktám adagolást fogadta el. A CHMP táblázatos formában is bemutatta az adagokat. A CHMP elfogadta azt is, hogy májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség az adag módosítására. A CHMP a 2-12 éves, normál veseműködésű gyermekek vonatkozásában a 6 óránként adott 80/10 mg/kg-os adagolási rendet fogadta el neutropeniás gyermekek esetében és a 8 óránként adott 100/12,5 mg/kg adagolást szövődményes intraabdominális fertőzések esetében. A CHMP elfogadta azt a megfogalmazást, miszerint a kezelés szokásos időtartama a legtöbb javallat esetében 5 és 14 nap között mozog, de a kezelés időtartamát a fertőzés súlyossága, a patogén(ek) típusa és a beteg állapotának klinikai és bakteriológiai szempontból történő alakulása határozza meg. Végül a CHMP a 4.2 pont szövegeként elfogadott egy harmonizált megfogalmazást.

#### **4.3. pont - Ellenjavallatok**

Az alkalmazási előírásokban szerepelt információ a hatóanyaggal, valamint bármely egyéb segédanyaggal szembeni túlérzékenységről, valamint a  $\beta$ -laktámok és  $\beta$ -laktámáz-gátlókkal szembeni gyógyszercsoport-specifikus túlérzékenységről. A forgalomba hozatali engedély jogosultja harmonizált megfogalmazást javasolt, aktuális törzsadatlapjával összhangban. A CHMP a 4.3 pont esetében harmonizált megfogalmazást fogadott el.

#### **4.4. pont - Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a törzsadatlapjában szereplővel összhangban lévő megfogalmazást javasolt. A CHMP egyetértett a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatával, de előírt néhány kiegészítést, konkrétan figyelmeztetés beszúrását a készítmény olyan betegeknél történő alkalmazásával kapcsolatban, akiknek nem volt ugyan súlyos túlérzékenységi reakciójuk nem penicillin típusú  $\beta$ -laktámokkal szemben, de akiknek lehetett nem súlyos reakciójuk, valamint a pseudomembranosus colitisre vonatkozó figyelmeztetéssel történő kiegészítést. Bekerült egy mondat a rezisztens mikroorganizmusok felbukkanásával kapcsolatban. A CHMP harmonizált megfogalmazást fogadott el a 4.4 pont esetében.

#### **4.5. pont - Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a következő interakciókat sorolta fel: nem depolarizáló izomrelaxánsok, orális antikoagulánsok, metotrexát, probenecid, aminoglikozidok és vankomicin, valamint megadta a 4.5 pont egyes országokban elfogadott megfogalmazásaiban fennálló különbségek áttekintését. A forgalomba hozatali engedély jogosultja javaslatot tett a 4.5 pont harmonizált megfogalmazására, törzsadatlapjával összhangban. A CHMP elfogadta az interakciós vizsgálatokról rendelkezésre álló információkat, és harmonizált megfogalmazást fogadott el a 4.5 pont esetében.



#### **4.6. pont – Termékenység, terhesség és szoptatás**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának állítása szerint a „4.6 Terhesség és szoptatás” pont tartalma minden országban azonos volt, bár a megfogalmazás kis mértékben eltért. A forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtotta a javasolt megfogalmazást, amely összhangban volt a törzsadatlappal. A CHMP úgy vélte, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja által megadott indoklás elfogadható, de kiegészítette a szöveget azon vizsgálatok megemlítésével, amelyek állatokban fejlődési toxicitást mutattak. A CHMP harmonizált megfogalmazást fogadott el a 4.6 pont esetében.

#### **4.7. pont - A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtotta a javasolt megfogalmazást, amely összhangban volt a törzsadatlappal. A CHMP átdolgozott harmonizált megfogalmazást fogadott el a 4.7 pont esetében.

#### **4.8. pont - Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja nem talált jelentős különbségeket a nemzeti eljárásokban elfogadott alkalmazási előírások 4.8 pontjai között. Számos tagállam elavult megfogalmazást alkalmazott a szervrendek esetében, és a gyógyszer mellékhatások bizonyos esetekben eltérő gyakoriságokkal voltak felsorolva. A forgalomba hozatali engedély jogosultja megadta a nemzeti eljárásokban elfogadott megfogalmazásokban fennálló különbségek áttekintését, és javaslatot tett a pont jelenlegi MedDRA-terminológiának megfelelően aktualizált megfogalmazására. A 4.8 pont az összes ország alkalmazási előírásában összhangban van a forgalomba hozatali engedély jogosultjának törzsadatlapjával. A CHMP úgy vélte, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja által a javasolt megfogalmazásra vonatkozóan benyújtott indoklás elfogadható, és a 4.8 pont esetében harmonizált szövegezést fogadott el.

#### **4.9. pont - Túladagolás**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja feljegyezte a 4.9 pont jelenleg elfogadott megfogalmazásaiban fennálló különbségeket, és megadta azok áttekintését, valamint javaslatot tett a harmonizált megfogalmazásra, törzsadatlapjával összhangban. A CHMP úgy vélte, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultjának indoklása elfogadható, de bővítette a szöveget a kezelés túladagolás esetén történő abbahagyását, valamint az antidotum hiányát tartalmazó mondattal. A CHMP a 4.9 pont szövegeként végül egy harmonizált megfogalmazást fogadott el.

#### **5.1. pont – Farmakodinámiás tulajdonságok**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja azt állította, hogy az összes szükséges információ szerepel minden ország alkalmazási előírásában, azonban az információk részletessége eltérő. Az összes tagállam azonos minimális gátló koncentrációt (MIC) alkalmaz az UK-határértékek alapján, de a nemzeti engedélyek és az engedélyezés különböző időpontjai miatt kisebb különbségek voltak az adatok bemutatásában, valamint az *érzékeny mikroorganizmusok összefoglalása/felsorolása* is eltérő volt kissé. A forgalomba hozatali engedély jogosultja csak in vitro adatokat adott meg ennek a pontnak az alátámasztására, és meghatározta azokat a kórokozókat, amelyekkel szemben a klinikai hatásosság klinikai vizsgálatok keretében bizonyításra került. A CHMP a pont teljes átírását kérte, szigorúan az aktuális irányelvnek megfelelően (*NfG on evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections CPMP/EWP/558/95 rev 1*), és a speciestek terjedelmes listáját mellőzve. Kizárólag az EUCAST MIC határértékek, és a jóváhagyott javallatok szempontjából releváns speciestek kerültek felsorolásra. A forgalomba hozatali engedély jogosultja átdolgozta az általában érzékeny speciestek táblázatát. A CHMP elfogadta az átdolgozott javaslatot, és harmonizált megfogalmazást fogadott el az 5.1 pont esetében.

#### **5.2. pont – Farmakokinetikai tulajdonságok**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja azt állította, hogy az összes szükséges információ szerepel minden ország alkalmazási előírásában, azonban az információk részletessége eltérő. A forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtotta a javasolt megfogalmazást a törzsadatlappal összhangban, és megadta az alátámasztó adatokat. Az 5.2 pont esetében harmonizált megfogalmazás került elfogadásra.

### **5.3. pont – Preklinikai biztonságossági adatok**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja azt állította, hogy az összes szükséges információ szerepel minden ország alkalmazási előírásában, azonban az információk részletessége eltérő. A forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtotta a harmonizált megfogalmazást, törzsadatlapjával összhangban. A CHMP csak a felíró orvosok szempontjából releváns preklinikai információkat vette bele a megfogalmazásba, valamint – a piperacillin-tazobaktám generikumok közelmúltban zajlott uniós eljárásaiban jóváhagyott szöveggel összhangban – a készítmény reprodukív toxicitására vonatkozó ismeretek jelenlegi állását és egy összefoglalást a piperacillin és tazobaktám reprodukív toxicitási vizsgálataival kapcsolatban publikált adatokról. A forgalomba hozatali engedély jogosultja egyetértett, így a CHMP harmonizált megfogalmazást fogadott el az 5.3 pont esetében.

### **6. pont – GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

A CHMP egyetértett a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatával, és harmonizált megfogalmazást fogadott el a következő pontok esetében: 6.1 pont – Segédanyagok felsorolása, 6.2 – Inkompatibilitások, 6.3 – Felhasználhatósági időtartam, 6.4 pont – Különleges tárolási előírások, 6.5 – Csomagolás típusa és kiszerelése, 6.6 pont – A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk.

### **3. modul**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtott egy „CMC-Divergence Overview” (CMC-eltérések áttekintése) elnevezésű dokumentumot, amely ismerteti az összes meglévő nemzeti dossziében elvégzett változtatásokat. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a három hatóanyaggyártó (a piperacillin és a tazobaktám esetében két külön gyártó) mindegyikére vonatkozóan benyújtotta és ismertette az általános információkat, a gyártási folyamatot, a hatóanyag ellenőrzését, a referenciastandardokat vagy anyagokat, a tartályzáró rendszert, valamint a stabilitást. A gyógyszerre vonatkozóan a forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtotta a gyógyszer leírását és összetételét, a gyógyszerészeti fejlesztést, a gyártási folyamatot, a segédanyagok ellenőrzését, a hatóanyagok ellenőrzését, a referenciastandardokat, a tartályzáró rendszert, valamint a stabilitást. Számos pontosítás után a forgalomba hozatali engedély jogosultja javaslata elfogadásra került, és a CHMP elfogadott egy harmonizált szöveget a 3. modul esetében. A 2. modult (QOS) szintén aktualizálták a 3. modullal összhangban.

## ***Az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató módosításának indoklása***

Mivel:

- a beterjesztés célja az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató harmonizálása volt,
- a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által javasolt alkalmazási előírást, címkeszöveget és betegtájékoztatót a benyújtott dokumentáció és a bizottság keretében folytatott tudományos egyeztetés alapján értékelték,

a CHMP javasolta a forgalomba hozatali engedélyek módosítását, amelyek tekintetében a Tazocin és egyéb kapcsolódó elnevezésekre (lásd I. melléklet) vonatkozó alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a III. mellékletben szerepel.

### **III. MELLÉKLET**

#### ***Alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató***

Megjegyzés: Az alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató ezen verziója a Bizottság határozatának időpontjában érvényes.

A Bizottság határozata után a Tagállamok hatóságai a Referencia Tagállammal együttműködve kiegészítik a kísérőiratokat, amennyiben szükséges. Ezért ez az alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató nem szükségszerűen tükrözi az aktuális szöveget.

## **ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Tazocin és egyéb járulékos elnevezések (lásd I. Melléklet) 2 g/0,25 g por oldatos infúzióhoz

Tazocin és egyéb járulékos elnevezések (lásd I. Melléklet) 4 g/0,5 g por oldatos infúzióhoz

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2 g-mal egyenértékű piperacillin (nátriumsó formájában) és 0,25 g-mal egyenértékű tazobaktám (nátriumsó formájában) injekciós üvegenként.

A Tazocin 2 g/0,25 g 5,58 mmol (128 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként.

4 g-mal egyenértékű piperacillin (nátriumsó formájában) és 0,5 g-mal egyenértékű tazobaktám (nátriumsó formájában) injekciós üvegenként.

A Tazocin 4 g/0,5 g 11,16 mmol (256 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként.

Segédanyagok:

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz.

Fehér vagy törtfehér por.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Tazocin az alábbi fertőzések kezelésére javallt felnőtteknél és 2 évesnél idősebb gyermekeknél (lásd 4.2 és 5.1 pont):

#### Felnőttek és serdülők

- Súlyos pneumonia, beleértve a kórházban szerzett és lélegeztetéssel összefüggő pneumoniát is
- Szövődményes húgyúti fertőzés (beleértve a pyelonephritist is)
- Szövődményes intraabdominális fertőzések
- Szövődményes bőr- és lágyrészfertőzések (beleértve a diabeteses láb fertőzéseket is)

A fent felsorolt, bakterémiával vagy gyaníthatóan bakterémiával társuló fertőzésben szenvedő betegek kezelésére.

A Tazocin alkalmazható a gyaníthatóan bakteriális fertőzés okozta lázas neutropeniás betegek kezelésére.

## 2 – 12 éves gyermekek

- Szövődményes intraabdominalis fertőzések

A Tazocin alkalmazható feltehetően bakteriális fertőzés okozta lázas neutropeniában szenvedő gyermekeknél.

Az antibakteriális szerek megfelelő alkalmazására vonatkozó hivatalos irányelveket figyelembe kell venni.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

A Tazocin dózisa és alkalmazásának gyakorisága a fertőzés súlyosságától és helyétől, valamint a várható kórokozóktól függ.

#### *Felnőtt és serdülőkorú betegek*

##### Fertőzések

A szokásos adag 4 g piperacillin/0,5 g tazobaktám, 8 óránként.

Nosocomiális pneumoniában és neutropeniás betegek bakteriális fertőzéseiben a javasolt adag 4 g piperacillin/0,5 g tazobaktám, 6 óránként. Ez az adagolási séma egyéb indikált fertőzések kezelésére is alkalmazható, ha az különösen súlyos.

Az alábbi táblázat felnőtt és serdülő betegekre vonatkozóan foglalja össze a kezelés gyakoriságát és a javasolt dózist, indikáció vagy betegség szerint:

A kezelés gyakorisága	Tazocin 4 g/0,5 g
6 óránként	Súlyos pneumonia
	Gyaníthatóan bakteriális fertőzés okozta lázas neutropeniás felnőttek
8 óránként	Szövődményes húgyúti fertőzések (beleértve a pyelonephritist is)
	Szövődményes intraabdominális fertőzések
	Bőr- és lágyrészfertőzések (beleértve a diabeteses láb fertőzéseket is)

##### Vesekárosodás

Az intravénás adagot a vesekárosodás aktuális mértékének megfelelően az alábbiak szerint kell módosítani (minden betegnél gondosan ellenőrizni kell a hatóanyag okozta toxicitás tüneteit, a gyógyszer adagját és az adagolás gyakoriságát ennek megfelelően kell módosítani):

Kreatinin-clearance (ml/min)	Tazocin (javasolt adag)
> 40	Dózismódosítás nem szükséges
20-40	Javasolt maximális adag: 4 g/0,5 g 8 óránként
< 20	Javasolt maximális adag: 4 g/0,5 g 12 óránként

Haemodializált betegeknek minden egyes dialízis-kezelés után egy további 2 g piperacillin/0,25 g tazobaktám adagot kell adni, mert a haemodialízis 4 óra alatt eltávolítja a piperacillin 30%-50%-át.

### Májkárosodás

Dózismódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

### Adagolás idős betegeknél

Normális veseműködésű vagy 40 ml/min-t meghaladó kreatinin-clearance-ű időseknél dózismódosítás nem szükséges.

### Gyermekpopuláció (2-12 éves kor)

### Fertőzések

Az alábbi táblázat 2-12 éves gyermekgyógyászati betegekre vonatkozóan foglalja össze a kezelés gyakoriságát és a testtömeg szerinti adagot, indikáció vagy betegség szerint:

<b>A testtömeg alapján számított dózis és adagolási gyakoriság</b>	<b>Indikáció / betegség</b>
80 mg piperacillin/10 mg tazobaktám testtömeg-kilogrammonként, 6 óránként	Feltehetően bakteriális fertőzés okozta láz, neutropeniás gyermekeknél *
100 mg piperacillin/12,5 mg tazobaktám testtömeg-kilogrammonként, 8 óránként	Szövődményes intraabdominalis fertőzések*

\* Nem haladhatja meg az adagonként maximum 4 g/0,5 g-ot, 30 perc alatt.

### Vesekárosodás

Az intravénás adagot a vesekárosodás aktuális mértékének megfelelően az alábbiak szerint kell módosítani (minden betegnél gondosan ellenőrizni kell a hatóanyag okozta toxicitás tüneteit, a gyógyszer adagját és az adagolás gyakoriságát ennek megfelelően kell módosítani):

<i>Kreatinin-clearance</i> <b>(ml/min)</b>	<b>Tazocin (javasolt adag)</b>
> 50	Dózismódosítás nem szükséges.
≤ 50	70 mg piperacillin/8,75 mg tazobaktám/ttkg 8 óránként.

Haemodializált gyermekeknek minden egyes dialízis-kezelés után egy további 40 mg piperacillin/5 mg tazobaktám/kg adagot kell adni.

### Alkalmazása 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél

A Tazocin biztonságosságát és hatékonyságát 0-2 éves gyermekek esetében nem igazolták.

Kontrollált klinikai vizsgálati eredmények nem állnak rendelkezésre

### **A kezelés időtartama**

A legtöbb javallatnál a kezelés időtartama 5-14 nap. Ugyanakkor a kezelés időtartamát a fertőzés súlyossága, a kórokozó(k), valamint a beteg klinikai állapotában és bakteriológiai státuszában bekövetkező változás kell, hogy meghatározza.

### Alkalmazás

Tazocin 2 g/0,25 g (30 perces) intravénás infúzióként alkalmazva.

Tazocin 4 g/0,5 g (30 perces) intravénás infúzióként alkalmazva.



A feloldásra vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A hatóanyagokkal, bármilyen más penicillin-típusú antibakteriális szerrel vagy a készítmény bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Bármilyen más, béta-laktám hatóanyaggal (pl. cefalosporin, monobaktám vagy karbapenem) szembeni, az anamnézisben szereplő akut, súlyos allergiás reakció.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Az egyes betegek esetében a piperacillin/tazobaktám-kezelés kiválasztásakor figyelembe kell venni a széles spektrumú félszintetikus penicillin használatának megfelelőségét. Olyan tényezőkre kell alapozni a döntést, mint a fertőzés súlyossága és az egyéb megfelelő antibiotikus szerekekkel szembeni rezisztencia prevalenciája.

A Tazocin kezelés megkezdése előtt a penicillinekkal, más, béta-laktám vegyületekkel (pl. cefalosporin, monobaktám vagy karbapenem) és egyéb allergénekkal szembeni, korábbi túlérzékenységi reakciókra gondosan rá kell kérdezni. Penicillinekkal, köztük piperacillin/tazobaktámmal kezelt betegeknél súlyos, esetenként halálos túlérzékenységi (anaphylaxiás/anaphylactoid [beleértve a sokkot is]) reakciókról számoltak be. Ezek a reakciók nagyobb valószínűséggel fordulnak elő olyan személyeknél, akiknek az anamnézisében több allergénnel szembeni érzékenység szerepel. A súlyos túlérzékenységi reakciók esetén az antibiotikum adását fel kell függeszteni, és adrenalin adására, valamint más sürgősségi ellátásra is szükség lehet.

Antibiotikum-indukálta pseudomembranosus colitis súlyos, perzisztens, akár életet veszélyeztető hasmenéssel jelentkezhet. A pseudomembranosus colitis tünetei az antibakteriális kezelés ideje alatt vagy azt követően is jelentkezhetnek. Ilyen esetekben a Tazocin-kezelést fel kell függeszteni.

A Tazocin kezelés rezisztens organizmusok megjelenését eredményezheti, ami felülfertőződések okozhat.

A béta-laktám antibiotikumokat kapó betegek egy részénél vérzéses tünetek jelentek meg. Ezek a reakciók néha a véralvadási vizsgálatok, pl. a véralvadási idő, a thrombocytá-aggregáció és a prothrombin idő eltéréseivel társultak, és nagyobb valószínűséggel fordulnak elő a veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Vérzéses tünetek megjelenése esetén az antibiotikum adását fel kell függeszteni, és megfelelő kezelést kell kezdeni.

Leukopenia és neutropenia alakulhat ki, különösen tartós kezelés esetén. Ezért a vérképzés működését időszakosan ellenőrizni kell.

Más penicillinekkal végzett kezeléshez hasonlóan, nagy dózisok alkalmazása esetén convulsiók formájában neurológiai szövődmények jelentkezhetnek, főként károsodott veseműködésű betegeknél.

A Tazocin 2 g/0,25 g 5,58 mmol (128 mg) nátriumot, és a Tazocin 4 g/0,5 g 11,16 mmol (256 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként. Ezt kontrollált nátrium diétát kapó betegek esetén figyelembe kell venni.

Alacsony kálium-tartálékkal rendelkező betegeknél vagy az egyidejűleg a káliumszintet csökkentő gyógyszerkészítményeket kapó betegeknél hypokalaemia jelentkezhet. Az ilyen betegeknél az elektrolitszint rendszeres meghatározása javasolható.

## 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

### Nem depolarizáló izomrelaxánsok

Vekuróniummal együtt alkalmazva a piperacillin meghosszabbította a vekurónium által előidézett neuromuscularis blokádot. Hasonló hatásmechanizmusuk miatt várható, hogy piperacillin jelenlétében bármelyik nem depolarizáló izomrelaxáns által kiváltott neuromuscularis blokádot meggyúlhat.

### Orális antikoagulánsok

Heparin, orális antikoagulánsok és egyéb, a véralvadási rendszerre (a thrombocyta-funkciót is beleértve) ható gyógyszerek egyidejű alkalmazása alatt a megfelelő véralvadási vizsgálatokat gyakrabban kell elvégezni, és rendszeresen ellenőrizni kell.

### Metotrexát

A piperacillin csökkentheti a metotrexát kiválasztását, ezért a hatóanyag okozta toxicitás elkerülése érdekében a metotrexát szérumszinteket a betegeknél monitorozni kell.

### Probenecid

Más penicillinekhez hasonlóan, a probenecid és a piperacillin / tazobaktám együttes adása mind a piperacillin, mind a tazobaktám felezési idejét megnyújtja, és mindkettő renális clearance-ét csökkenti. A plazma csúcskoncentrációk azonban mindkét hatóanyag esetén változatlanok.

### Aminoglikozidok

Egészséges veseműködésű, illetve az enyhén vagy közepes mértékben károsodott veseműködésű betegeknél sem az önmagában, sem a tazobaktámmal együtt adott piperacillin nem változtatta meg jelentősen a tobramicin farmakokinetikáját. A tobramicin alkalmazása sem változtatta meg jelentősen a piperacillin, a tazobaktám és az M1 metabolit farmakokinetikáját.

Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a piperacillin bizonyítottan inaktíválja a tobramicint és gentamicint.

A piperacillin/tazobaktám aminoglikozidokkal történő alkalmazásáról további információért lásd a 6.2 és 6.6 pontot.

### Vankomicin

A piperacillin/tazobaktám és a vankomicin között nem észleltek farmakokinetikai interakciókat.

### Laboratóriumi vizsgálatokra gyakorolt hatások

Más penicillinekhez hasonlóan a vizelet glükóz-tartalmának nem enzimátikus módszerekkel történő meghatározása fals pozitív eredményt adhat. Ezért a Tazocin-kezelés ideje alatt a vizelet glükóz-tartalmát enzimátikus módszerekkel kell mérni.

A vizelet fehérjetartalmát mérő számos kémiai módszer fals pozitív eredményt adhat. A reagens-csíkkal végzett fehérje-kimutatásra nincs hatással.

A direkt Coombs-teszt pozitív lehet.

A Tazocin-t kapó betegeknél a Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA- (enzim-immunoassay) teszt fals pozitív eredményt adhat. A Bio-Rad Laboratories *Platelia Aspergillus* EIA-teszt alkalmazása esetén a nem *Aspergillus* eredetű poliszacharidok és polifuránok keresztreakcióiról számoltak be. Ezért a Tazocin-t kapó betegek fent felsorolt vizsgálatának pozitív vizsgálati eredményeit más diagnosztikus módszerekkel is meg kell erősíteni.

#### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

##### Terhesség

A Tazocin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Állatkísérletek során fejlődési toxicitást igazoltak, de az anyára nézve toxikus dózisok teratogén hatásaira nincs bizonyíték (lásd 5.3 pont).

A piperacillin és a tazobaktám átjut a placentán. A piperacillin/tazobaktám csak akkor alkalmazható a terhesség alatt, ha ez egyértelműen javallott, azaz ha a várható előny felülmúlja a lehetséges kockázatokat az anya és a magzat tekintetében.

##### Szoptatás

A piperacillin alacsony koncentrációkban kiválasztódik az emberi anyatejbe. Emberi anyatejben nem vizsgálták a tazobaktám-koncentrációkat. Szoptató nők csak akkor kezelhetők vele, ha a várható előnyök meghaladják a lehetséges kockázatokat az anya és a gyermek tekintetében.

##### Termékenység

Egy patkányokkal végzett fertilitási vizsgálat azt mutatta, hogy a tazobaktám vagy a piperacillin/tazobaktám kombináció intraperitonealis alkalmazása után nincs hatással a termékenységre és a párzásra (lásd 5.3 pont).

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

A leggyakrabban jelentett (100 beteg közül 1 – 10 betegnél kialakuló) mellékhatások a hasmenés, hányás, hányinger és bőrkivetés.

A következő táblázatban a mellékhatások szervrendszeri kategóriánként és a MedDRA által preferált szakkifejezésekkel kerülnek felsorolásra. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszeri kategória	Gyakori ≥ 1/100 - < 1/10	Nem gyakori ≥ 1/1000 - < 1/100	Ritka ≥ 1/10000 - < 1/1000	Nagyon ritka (< 1/100000)
<b>Fertőző betegségek és parazita-fertőzések</b>		Candida felül-fertőzés		
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>		leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia	anaemia, haemolyticus anaemia, purpura, epistaxis, megnyúlt vérzési idő, eosinophilia	agranulocytosis, pancytopenia, megnyúlt aktivált parciális thromboplastin idő, megnyúlt prothrombin idő, pozitív direkt Coombs-teszt, thrombocythaemia
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>		hypersensitivitás	anaphylaxiás/anaphylactoid reakció (beleértve a sokkot is)	
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>				hypokalaemia, csökkent vércukorszint, csökkent véralbuminszint, csökkent összfehérjeszint a vérben
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>		fejfájás, insomnia		
<b>Érbetegségek és tünetek</b>		hypotensio, thrombophlebitis, phlebitis	kipirulás	
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	hasmenés, hányás, hányinger	sárgaság, stomatitis, székrekedés, dyspepsia	pseudo-membranosus colitis, hasi fájdalom	
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>		emelkedett alanin aminotransferáz-szint, emelkedett aszpartát aminotransferáz-szint,	hepatitis, emelkedett bilirubinszint, emelkedett alkalikus foszfatáz-szint, emelkedett gamma-glutamiltanszferáz-szint	
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	bőrkiütés, beleértve a maculopapularis bőrkiütést is	urticaria, pruritus	erythema multiforme, dermatitis bullosa, exanthema	toxicus epidermalis necrolysis, Stevens-Johnson-szindróma

Szervrendszeri kategória	Gyakori ≥ 1/100 - < 1 /10	Nem gyakori ≥ 1/1000 - < 1/100	Ritka ≥ 1/10000 - < 1/100000	Nagyon ritka (< 1/100000)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			arthralgia, myalgia	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		emelkedett kreatininszint a vérben	veseelégtelenség, tubulointerstitialis nephritis	emelkedett karbamidszint a vérben
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		láz, az injekció beadási helyén kialakuló reakció	hidegrázás	

Cysticus fibrosisban szenvedő betegeknél a piperacillin-kezelés a láz és a bőrkiütés magasabb előfordulási gyakoriságával járt.

#### 4.9 Túlادagolás

##### Tünetek

Vannak a piperacillin/tazobaktám túlادagolásával kapcsolatos posztmarketing jelentések. Az ilyen esetek többségében émelygést, hányást és hasmenést észleltek, amiről a szokásos ajánlott adag mellett is beszámoltak. A betegeknél (különösen veseelégtelenség fennállása esetén) neuromuscularis excitabilitás vagy convulsiók észlelhetők, ha az ajánlott dózisoknál magasabb adagokat intravénásan adják.

##### Kezelés

Túlادagolás esetén a piperacillin/tazobaktám-kezelést le kell állítani. Specifikus antidotum nem ismert.

A beteg klinikai tüneteinek megfelelően szupportív és tüneti kezelést kell alkalmazni.

Akár a piperacillin, akár a tazobaktám túlzottan magas szérumszintjei haemodialysissal csökkenthetők (lásd 4.4 pont).

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás antibakteriális szerek. Penicillinek kombinációi, beleértve a béta-laktamáz inhibitorokat;  
ATC kód: J01C R05

#### Hatásmechanizmus

A piperacillin egy széles spektrumú, félszintetikus penicillin, ami baktericid hatását mind a septum, mind pedig a sejtfalszintézis gátlásával fejt ki.

A tazobaktám egy, a penicillinekkal strukturálisan rokon béta-laktám, sok olyan béta-laktamáz inhibitora, amelyek a penicillinekkal és a cefalosporinokkal szemben is kialakuló rezisztencia gyakori előidézői, azonban az AmpC enzimeket vagy a metallo béta-laktamázokat nem gátolja. A tazobaktám kiszélesíti a

piperacillin antibiotikus spektrumát, beleértve sok olyan, béta-laktamáz-termelő baktériumot is, amelyek a piperacillinnel önmagában szemben rezisztenssé váltak.

### Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés

A piperacillin hatásosságát meghatározó fő farmakodinámiás tényezőnek a minimális inhibitoros koncentráció felett eltelt időt ( $T > MIC$ ) tartják.

### Rezisztencia-mechanizmus

A piperacillin/tazobaktám elleni rezisztencia két fő mechanizmusa:

- A piperacillin összetevő olyan béta-laktamázok általi inaktiválása, amelyeket nem gátol a tazobaktám: a B, C és D molekulaosztályba tartozó béta-laktamázok. Ezen kívül a tazobaktám nem nyújt védelmet az A és D molekuláris enzimsoporthoz tartozó, kiterjesztett spektrumú béta-laktamázokkal (extended-spectrum beta-lactamases – ESBL) szemben sem.
- A penicillin-kötő proteinek (penicillin-binding proteins – PBP) megváltozása, ami a piperacillinnek a baktériumban lévő molekuláris célponthoz való affinitásának csökkenését eredményezi.

Emellett a bakteriális membrán permeabilitásában, valamint a multi-drug efflux pumpák expressziójában bekövetkező változás okozhat a piperacillin/tazobaktámmal szemben kialakuló bakteriális rezisztenciát vagy vehet részt annak kialakulásában, különösen a Gram-negatív baktériumok esetén.

### Határértékek

**A piperacillin/tazobaktámra vonatkozó EUCAST klinikai MIC határértékek (2009. 12. 02., 1. verzió). Az érzékenységi vizsgálatokhoz a tazobaktám koncentrációját 4 mg/l-ben rögzítették.**

Patogén	Fajfüggő határértékek (É≤/R>)
Enterobacteriaceae	8/16
Pseudomonas	16/16
Gram-negatív és Gram-pozitív anaerobok	8/16
Nem fajfüggő határértékek	4/16

A *Streptococcusok* érzékenységére a penicillinnel szembeni érzékenységből következtek.

A *Staphylococcusok* érzékenységére az oxacillinnel szembeni érzékenységből következtek.

### Érzékenység

A szerzett rezisztencia prevalenciája az egyes fajok esetén földrajzi elhelyezkedés szerint és időben is változik, és a rezisztenciára vonatkozó helyi információk ismerete kívánatos, különösen súlyos fertőzések kezelése esetén. Szükség esetén szakértő tanácsát kell kérni, ha a rezisztencia helyi prevalenciája olyan, ami a szer felhasználhatóságát bizonyos típusú fertőzések esetén legalábbis kérdésessé teszi.

<b>Az érzékeny fajok piperacillin/tazobaktámra való érzékenység szerinti csoportosítása</b>
<b>ÁLTALÁNOSÁGBAN ÉRZÉKENY FAJOK</b>
<u>Aerob Gram-pozitív mikroorganizmusok</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , meticillin-érzékeny <sup>£</sup> <i>Staphylococcus</i> fajok, koaguláz negatív, meticillin-érzékeny <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>B-csoportú Streptococcusok</i>
<u>Aerob Gram-negatív mikroorganizmusok</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenza</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Anaerob Gram-pozitív mikroorganizmusok</u> <i>Clostridium</i> fajok <i>Eubacterium</i> fajok <i>Peptostreptococcus</i> fajok
<u>Anaerob Gram-negatív mikroorganizmusok</u> <i>Bacteroides fragilis</i> csoport <i>Fusobacterium</i> fajok <i>Porphyromonas</i> fajok <i>Prevotella</i> fajok
<b>FAJOK, MELYEK ESETÉN A SZERZETT REZISZTENCIA PROBLÉMA LEHET</b>
<u>Aerob Gram-pozitív mikroorganizmusok</u> <i>Enterococcus faecium</i> <sup>§,+</sup> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus viridans</i> csoport <u>Aerob Gram-negatív mikroorganizmusok</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>§</sup> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> fajok <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumonia</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia ssp</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> fajok
<b>ÖRÖKLÖTTEN REZISZTENS ORGANIZMUSOK</b>
<u>Aerob Gram-pozitív mikroorganizmusok</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i> <u>Aerob Gram-negatív mikroorganizmusok</u> <i>Legionella</i> fajok <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <sup>+,§</sup>
<u>Egyéb mikroorganizmusok</u> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<sup>§</sup> A fajok természetes intermedier érzékenységet mutatnak. <sup>+</sup> Fajok, melyek esetén az EU-n belül egy vagy több területen/országban/régióban magas (több mint 50%-os) rezisztencia-rátát figyeltek meg. <sup>£</sup> Minden meticillin-rezisztens staphylococcus rezisztens a piperacillin/tazobaktámra.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### Felszívódás

A piperacillin és a tazobaktám csúcskoncentrációja 4 g/0,5 g intravénás infúzióban 30 perc alatt történő beadása után sorrendben 298 µg/ml és 34 µg/ml.

### Eloszlás

A piperacillinnek és a tazobaktámnak is megközelítőleg 30%-a kötődik a plazmaproteinekhez. Sem a piperacillin, sem a tazobaktám fehérjekötődését nem érinti más vegyületek jelenléte. A tazobaktám metabolitjának fehérjekötődése elhanyagolható.

A piperacillin/tazobaktám nagymértékben megoszlik a szövetekben és a testfolyadékokban, köztük a bélnyálkahártyában, az epehólyagban, a tüdőben, az epében és a csontban. Az átlagos szöveti koncentrációk általában a plazmaszint 50 – 100%-át teszik ki. Azoknál, akiknél a meningsek nem gyulladtak, a cerebrospinalis folyadékban való megoszlás más penicillenekhez hasonlóan alacsony.

### Biotranszformáció

A piperacillin egy minor, mikrobiológiailag aktív dezetil metabolittá alakul. A tazobaktám egyetlen metabolittá alakul át, amit mikrobiológiailag inaktívnak találtak.

### Elimináció

A piperacillin és a tazobaktám a vesén keresztül, glomerulus-filtrációval és tubularis szekrécióval ürül.

A piperacillin változatlan vegyület formájában, gyorsan ürül, a vizeletben a beadott dózis 68%-a jelenik meg. A tazobaktám és annak metabolitja elsősorban renális excretióval, a beadott dózis 80%-a változatlan vegyület formájában, a dózis fennmaradó része az egyetlen metabolit formájában ürül. A piperacillin, a tazobaktám és a dezetil-piperacillin az epébe is kiválasztódik.

Egyszeri vagy többszöri piperacillin/tazobaktám dózisok egészséges egyéneknek történő beadása után a piperacillin/tazobaktám plazma felezési ideje 0,7 – 1,2 óra közé esik, amit a dózis vagy az infúzió beadásának időtartama nem befolyásolt. A renális clearance csökkenésével a piperacillin és a tazobaktám eliminációs felezési ideje egyaránt növekszik.

A tazobaktám nem okoz jelentős változást a piperacillin farmakokinetikájában. Úgy tűnik, a piperacillin kismértékben csökkenti a tazobaktám clearance-ét.

### Speciális populációk

Májcirrhosisban szenvedő betegeknél az egészségesek egyénekhez képest a piperacillin és a tazobaktám felezési ideje sorrendben megközelítőleg 25%-kal és 18%-kal nő.

A piperacillin és tazobaktám felezési ideje a kreatinin-clearance csökkenésével nő. A normál vesefunkciójú egyénekéhez viszonyítva a felezési idő növekedése 20 ml/perc alatti kreatinin-clearance-nél a piperacillin esetében kétszeres, a tazobaktám esetében pedig négyszeres.

A haemodialysis a piperacillin/tazobaktám 30% – 50%-át távolítja el, és a tazobaktám-dózis további 5%-a kerül eltávolításra tazobaktám-metabolit formájában. A peritonealis dialysis a piperacillin dózisok kb. 6%-át, a tazobaktám dózisok kb. 21%-át és a tazobaktám dózis akár 18%-át távolítja el tazobaktám-metabolit formájában.



### *Gyermekpopuláció*

Egy populációs farmakokinetikai analízisben a 9 hónapos kor és 12 éves kor közötti betegek becsült clearance-e a felnőttekéhez hasonló volt, 5,64 (0,34) ml/perc/kg-os populációs átlagértékkel (SE). Kettő és 9 hónapos kor közötti gyermekpopulációban a piperacillin-clearance becsült értéke ennek az értéknek a 80%-a. A piperacillin megoszlási térfogat populációs átlagértéke (SE) 0,243 (0,011) l/kg, és az életkortól független.

### *Idős betegek*

A piperacillin és a tazobaktám átlagos felezési ideje idős korban sorrendben 32%-kal és 55%-kal volt hosszabb, mint a fiatalabb betegeknél. Ez a különbség a kreatinin-clearance-ben bekövetkező, életkorfüggő változások következménye lehet.

### *Rassz*

Egyetlen 4 g/0,5 g dózist kapó ázsiai (n = 9) és fehérbőrű (n = 9) egészséges önkénteseknél nem észleltek a piperacillin vagy a tazobaktám farmakokinetikájában mutatkozó különbséget.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – ismételt dózistoxicitási, toxicitási és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre. A piperacillin/tazobaktámmal nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat.

Egy tazobaktámmal vagy a piperacillin/tazobaktám kombinációjával végzett fertilitási és általános reprodukciós vizsgálatban intraperitoneális alkalmazást követően patkányokban az alom méretének csökkenését, továbbá a késleltetett csontképződés, valamint bordaelváltozásokat mutató magzatok számának növekedését, valamint egyidejűleg anyai toxicitást jelentettek. Az F1 generáció termékenysége és az F2 generáció embrionális fejlődése nem károsodott.

Patkánnyal és egérrel végzett teratogenitási vizsgálatok során a tazobaktám vagy a piperacillin/tazobaktám kombináció intravénás alkalmazást követően az anyára nézve toxikus dózisokban patkányoknál csökkent magzati testtömeget eredményezett, de nem volt teratogén.

Patkányokban a tazobaktám vagy a piperacillin/tazobaktám kombináció intraperitoneális alkalmazását követően az anyai toxicitás együtt járt a peri/postnatalis fejlődés károsodásával (csökkent újszülöttkori testtömeg, a halvaszületések számának növekedése, megnövekedett újszülöttkori mortalitás).

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Dinátrium-edetát (EDTA)

Citromsav-monohidrát

### **6.2 Inkompatibilitások**

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

Valahányszor a Tazocin-t egyidejűleg alkalmazzák más antibiotikummal (pl. aminoglikozidokkal), a vegyületeket egymástól külön kell beadni. A béta laktám antibiotikumok egy aminoglikoziddal történő keverése *in vitro* az aminoglikozid jelentős inaktíválódását eredményezheti.

A Tazocin nem keverhető más gyógyszerekkel egy fecskendőben vagy infúziós üvegben, mivel a kompatibilitást nem állapították meg.

Kémiai instabilitás miatt a Tazocin t a kizárólag nátrium-bikarbonátot tartalmazó oldatokban nem szabad alkalmazni.

A Tazocin vérkészítményekhez és albumin hidrolizátumokhoz nem adható.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

Bontatlan injekciós üveg: 3 év.

#### **Feloldott oldat, injekciós üvegben**

A feloldáshoz kompatibilis oldószerek egyikével történő feloldást követően, felhasználásra kész állapotban kémiai és fizikai stabilitását 25°C-on 24 órán át, míg hűtőszekrényben, 2°C – 8°C között tárolva 48 órán át bizonyítottan megőrzi (lásd 6.6 pont).

#### **Hígított infúziós oldat**

A feloldást követően az elkészített oldat további hígításához kompatibilis oldószerek egyikével, a javasolt hígítási térfogatokban történő hígítást követően, a hígított infúziós oldatok felhasználásra kész állapotban kémiai és fizikai stabilitásukat 25°C-on 24 órán át, míg hűtőszekrényben, 2°C – 8°C között tárolva 48 órán át bizonyítottan megőrzik (lásd 6.6 pont).

Mikrobiológiai szempontból a feloldott és hígított oldatokat azonnal fel kell használni. Ha nem kerülnek azonnal felhasználásra, akkor a felhasználásra kész állapotban a felhasználás előtt történő tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős, és az 2°C – 8°C között tárolva általában nem lehet hosszabb, mint 12 óra, kivéve, ha a feloldás és a hígítás ellenőrzöten és validáltan aszeptikus körülmények között történt.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Bontatlan injekciós üveg: Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A feloldott és hígított gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiserelése**

30 ml-es, I-es típusú üvegből készült injekciós üveg, brómbutil gumidugóval és lepattintható fedéllel.

70 ml-es, I-es típusú üvegből készült injekciós üveg, brómbutil gumidugóval és lepattintható fedéllel.

Kiserelés: 1, 5, 10, 12 vagy 25 db injekciós üveg dobozonként.

Nem feltétlenül mindegyik kiserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

A feloldásnak és a hígításnak aszeptikus körülmények között kell történnie. Az alkalmazás előtt meg kell nézni, hogy az oldat nem tartalmaz-e szemcséket vagy nem színeződött-e el. Az oldatot csak akkor szabad felhasználni, ha az tiszta, és nem tartalmaz szemcséket.

## Intravénás alkalmazás

Minden injekciós üveget az alábbi táblázatban mutatott térfogatú oldószerral kell feloldani, a feloldáshoz kompatibilis oldószerek valamelyikét alkalmazva. A feloldódásig körkörösén rázogatni kell. A folyamatos körkörös rázogatós során a feloldódás általában 5-10 percen belül bekövetkezik (a készítmény kezelésével kapcsolatos részleteket lásd alább).

Az injekciós üveg tartalma	Az injekciós üveghez adandó oldószer* térfogata
2 g/0,25 g (2 g piperacillin és 0,25 g tazobaktám)	10 ml
4 g/0,5 g (4 g piperacillin és 0,5 g tazobaktám)	20 ml

\* A feloldáshoz alkalmazható, kompatibilis oldószerek:

- 0,9%-os (9 mg/ml) nátrium-klorid oldatos injekció
- Steril, injekcióhoz való víz<sup>(1)</sup>
- 5%-os glükóz

<sup>(1)</sup> A steril, injekcióhoz való víz javasolt maximális térfogata adagonként 50 ml.

Az elkészített oldatokat az injekciós üvegből fecskendővel kell kiszívni. Utasítás szerint történő feloldást követően az injekciós üveg fecskendővel kiszívott tartalma a címkén feltüntetett piperacillin és tazobaktám mennyiséget fogja biztosítani.

Az elkészített oldatok az alábbi kompatibilis oldószerek egyikével tovább hígíthatók a kívánt térfogatra (pl. 50 ml – 150 ml-re):

- 0,9%-os (9 mg/ml) nátrium-klorid oldatos injekció
- 5%-os glükóz
- 6%-os dextrans, 0,9%-os nátrium-kloridban
- Ringer-laktát injekció
- Hartmann-féle oldat
- Ringer-acetát
- Ringer-acetát/malát

## Együttes adása aminoglikozidokkal

Az aminoglikozidnak a béta-laktám antibiotikumok által okozott *in vitro* inaktivációja miatt a Tazocin t és az aminoglikozidot javasolt egymástól külön adni. Ha az aminoglikozidokkal történő együttes kezelés javallt, akkor a Tazocin t és az aminoglikozidot külön-külön kell feloldani és hígítani.

Olyan körülmények esetén, amikor az együttes alkalmazás javasolt, a Tazocin egy Y-szereléken keresztül adva kompatibilis az együttes adásra, a következő aminoglikozidokkal és az alábbi feltételekkel:

Aminoglikozid	Tazocin adag	Tazocin hígító oldat térfogata (ml)	Aminoglikozid koncentráció-tartomány* (mg/ml)	Alkalmos oldószerek
Amikacin	2 g/0,25 g 4 g/0,5 g	50, 100, 150	1,75 – 7,5	0,9%-os nátrium-klorid vagy 5%-os glükóz
Gentamicin	2 g/0,25 g 4 g/0,5 g	50, 100, 150	0,7 – 3,32	0,9%-os nátrium-klorid vagy 5%-os glükóz

\* Az aminoglikozid dózisát a beteg testtömege, a fertőzés státusza (súlyos vagy életveszélyes) és a veseműködés (kreatinin-clearance) alapján kell meghatározni.

A Tazocin kompatibilitását más aminoglikozidokkal nem állapították meg. Az amikacinnak és a gentamicinnek csak azok a koncentrációi, csak azokkal az oldószerekkel elkészítve és a Tazocin nak csak azzal a dózisával bizonyítottan kompatibilisek egy Y-szereléken át történő együttes alkalmazásra, amelyek a fenti táblázatban vannak felsorolva. A fent felsoroltaktól bármilyen módon eltérő, egy Y-szereléken keresztül való együttes alkalmazásuk az aminoglikozidnak a Tazocin által történő inaktiválását eredményezheti.

Az inkompatibilitásokat lásd a 6.2 pontban.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra. Minden fel nem használt oldatot ki kell dobni.

## 7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

{Neve és címe}

<{Tel}>

<{Fax}>

<{E-mail}>

## 8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

[A tagállam tölti ki]

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

[A tagállam tölti ki]

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

[A tagállam tölti ki]

A gyógyszerről részletes információ az Országos Gyógyszerészeti Intézet internetes honlapján található.

## **CÍMKESZÖVEG**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **DOBOZ ÉS INJEKCIÓS ÜVEG**

#### **1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE**

Tazocin és egyéb járulékos elnevezések (lásd I. Melléklet) 2 g/0,25 g por oldatos infúzióhoz

Tazocin és egyéb járulékos elnevezések (lásd I. Melléklet) 4 g/0,5 g por oldatos infúzióhoz

Piperacillin / tazobaktám

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

2 g-mal egyenértékű piperacillin (nátriumsó formájában) és 0,25 g-mal egyenértékű tazobaktám (nátriumsó formájában) injekciós üvegenként.

4 g-mal egyenértékű piperacillin (nátriumsó formájában) és 0,5 g-mal egyenértékű tazobaktám (nátriumsó formájában) injekciós üvegenként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Dinátrium-edetát (EDTA) és citromsav-monohidrát.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

1 db injekciós üveg por oldatos infúzióhoz.

5 × 1 db injekciós üveg por oldatos infúzióhoz.

10 × 1 db injekciós üveg por oldatos infúzióhoz.

12 × 1 db injekciós üveg por oldatos infúzióhoz.

25 × 1 db injekciós üveg por oldatos infúzióhoz.

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Feloldást és hígítást követően intravénás alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Bontatlan injekciós üveg: legfeljebb 25°C-on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

{Név és cím}

<{Tel.}>

<{Fax}>

<{E-mail}>

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

[A tagállam tölti ki]

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

[A tagállam tölti ki]



## **BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Tazocin  
2 g/0,25 g por oldatos infúzióhoz  
Tazocin  
4 g/0,5 g por oldatos infúzióhoz  
piperacillin / tazobaktám

**Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a TAZOCIN és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a TAZOCIN alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a TAZOCIN-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a TAZOCIN-t tárolni?
6. További információk

## 1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A TAZOCIN ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A piperacillin a „széles spektrumú penicillin antibiotikumok” néven ismert gyógyszerek csoportjába tartozik. Nagyon sokféle baktériumot képes elpusztítani. A tazobaktám képes megakadályozni, hogy néhány ellenálló baktérium a piperacillin hatásait túlélje. Ez azt jelenti, hogy ha a piperacillint és a tazobaktámot együttesen alkalmazzák, akkor többfajta baktériumot képesek elpusztítani.

A TAZOCIN-t felnőttek és serdülők olyan, baktériumok okozta fertőzéseinek kezelésére alkalmazzák, amelyek az alsó légutakat (tüdő), a húgyutakat (a veséket és a húgyhólyagot), a hasüreget, a bőrt vagy a vért érintik. A TAZOCIN alkalmazható az alacsony fehérvérsejtszámmal (a fertőzésekkel szembeni csökkent ellenállással) járó bakteriális fertőzések kezelésére.

A TAZOCIN-t a 2 – 12 éves kor közötti gyermekek hasüregi fertőzéseinek kezelésére alkalmazzák, például vakbélgyulladás, hashártya-gyulladás (a hasüregben lévő szerveket borító hashártya és folyadék gyulladása) és az epehólyag (epeutak) fertőzései esetén. A TAZOCIN alacsony fehérvérsejt-számmal (a fertőzésekkel szembeni csökkent ellenállással) járó, baktériumok által okozott fertőzésektől szenvedő betegek kezelésére is alkalmazható.

Bizonyos súlyos fertőzésekben kezelőorvosa mérlegelheti a TAZOCIN és más antibiotikumok kombinációban történő alkalmazását.

## 2. TUDNIVALÓK A TAZOCIN ALKALMAZÁSA ELŐTT

### Ne alkalmazza az TAZOCIN-t

- ha allergiás (túlérzékeny) a piperacillinre vagy a tazobaktámra vagy a TAZOCIN egyéb összetevőjére.

- ha allergiás (túlérzékeny) a penicillinek, cefalosporinok vagy más, béta-laktámáz enzim gátló néven ismert antibiotikumokra, mert akkor allergiás lehet a TAZOCIN-ra is.

#### **A TAZOCIN fokozott elővigyázatossággal alkalmazható**

- ha allergiás. Ha különböző dolgokra allergiás, azt feltétlenül mondja el kezelőorvosának vagy más egészségügyi szakembernek, mielőtt beadnák Önnek ezt a gyógyszert.
- ha már hasmenése van, vagy ha a kezelés alatt vagy után hasmenése alakul ki. Ebben az esetben azonnal szóljon kezelőorvosának vagy más egészségügyi szakembernek. Ne vegyen be semmilyen hasmenés elleni szert anélkül, hogy azt előbb megbeszélné kezelőorvosával.
- ha alacsony a vére káliumszintje. Lehet, hogy kezelőorvosa a gyógyszer beadása előtt ellenőrizni akarja a veséi működését, és lehet, hogy a kezelés ideje alatt rendszeresen vérévizsgálatokat fog végeztetni.
- ha vese- vagy májbetegsége van, vagy művesekezelés alatt áll. Lehet, hogy kezelőorvosa a gyógyszer beadása előtt ellenőrizni akarja a veséi működését, és lehet, hogy a kezelés ideje alatt rendszeresen vérévizsgálatokat fog végeztetni.
- ha a fokozott véralvadás elkerülése érdekében bizonyos gyógyszereket szed (úgynevezett véralvadásgátlókat) (lásd még **A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek** részt, ebben a betegtájékoztatóban), vagy ha a kezelés ideje alatt bármilyen váratlan vérzés jelentkezik. Ebben az esetben azonnal tájékoztatnia kell kezelőorvosát vagy más egészségügyi szakembert.
- ha a kezelés ideje alatt görcsrohamai alakulnak ki. Ebben az esetben tájékoztatnia kell kezelőorvosát vagy más egészségügyi szakembert.
- ha úgy gondolja, hogy új fertőzése alakult ki, vagy a meglévő súlyosbodott. Ebben az esetben tájékoztatnia kell kezelőorvosát vagy más egészségügyi szakembert.

#### **2 évnél fiatalabb gyermekek**

A biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok elégtelensége miatt a piperacillin/tazobaktám alkalmazása 2 évnél fiatalabb gyermekeknél nem javasolt.

#### *A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek*

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy más egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Bizonyos gyógyszerek kölcsönhatásba léphetnek a piperacillinnel és a tazobaktámmal.

Közéjük tartozik:

- a köszvényre szedett gyógyszer (probenecid). Ez meghosszabbíthatja azt az időt, ami alatt a piperacillin és a tazobaktám kiürül a szervezetéből.
- a véralvadásgátló vagy a kialakult vérrög kezelésére szolgáló gyógyszerek (pl. heparin, warfarin vagy aspirin).
- az izmok műtét alatti ellazítására szolgáló gyógyszerek. Mondja el kezelőorvosának, ha altatásos érzéstelenítés előtt áll.
- metotrexát (rákos megbetegedés, ízületi gyulladás vagy pikkelysömör kezelésére alkalmazott gyógyszer). A piperacillin és a tazobaktám meghosszabbíthatja azt az időt, ami alatt a metotrexát kiürül a szervezetéből.
- az olyan gyógyszerek, amelyek csökkentik a vér káliumszintjét (pl. a vízhajtó tabletták vagy a rákos megbetegedések kezelésére szolgáló, egyes gyógyszerek).
- más antibiotikumokat (tobramicint vagy gentamicint) tartalmazó gyógyszerek. Tájékoztassa orvosát, ha veseproblémái vannak.

#### A laboratóriumi vizsgálatokra gyakorolt hatások

Ha vér- vagy vizeletmintát kell adnia, szóljon kezelőorvosának vagy a laboratóriumi személyzetnek, hogy TAZOCIN-t kap.

### *Terhesség és szoptatás*

Ha terhes, ha úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy ha teherbe próbál esni, akkor szóljon kezelőorvosának vagy más egészségügyi szakembernek, mielőtt beadnák Önnek ezt a gyógyszert. Kezelőorvosa eldönti majd, hogy a TAZOCIN alkalmas-e az Ön kezelésére.

A piperacillin és a tazobaktám a méhen vagy az anyatejen keresztül bejuthat a gyermek szervezetébe. Ha szoptat, kezelőorvosa eldönti majd, hogy a TAZOCIN alkalmas-e az Ön kezelésére.

### *A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre*

A TAZOCIN alkalmazása várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

### *Fontos információk a TAZOCIN egyes összetevőiről*

A TAZOCIN 2 g/0,25 g 5,58 mmol (128 mg) nátriumot tartalmaz.

A TAZOCIN 4 g/0,5 g 11,16 mmol (256 mg) nátriumot tartalmaz.

Ezt kontrollált nátrium diéta esetén figyelembe kell venni.

## **3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A TAZOCIN-T?**

Kezelőorvosa vagy más egészségügyi szakember fogja Önnek egy infúzióban (30 percig tartó cseppinfúzió) az egyik vénájába beadni ezt a gyógyszert. Az Önnek adott gyógyszer adagja attól függ, hogy milyen betegséggel kezelik, hány éves, és van-e vesebetegsége, vagy nincs.

### **Felnőttek és 12 éves vagy idősebb serdülők**

A szokásos adag 4 g/0,5 g piperacillin / tazobaktám, 6-8 óránként, az egyik vénába adva (közvetlenül a vérkeringésbe).

### **2 - 12 éves korú gyermekek**

Hasüregi fertőzésben szenvedő gyermekeknél a szokásos adag 100 mg/12,5 mg/testtömeg-kilogramm piperacillin/tazobaktám, 8 óránként, az egyik vénába adva (közvetlenül a vérkeringésbe). Alacsony fehérvérsejtszámú gyermekeknél a szokásos adag 80 mg/10 mg/testtömeg-kilogramm piperacillin/tazobaktám 6 óránként, az egyik vénába adva (közvetlenül a vérkeringésbe).

Kezelőorvosa a gyermeke testtömege alapján fogja kiszámítani az adagot, de az nem haladja meg majd a napi 4 g/0,5 g TAZOCIN-t.

Addig fogja majd a TAZOCIN-t kapni, amíg a fertőzés tünetei teljesen el nem múlnak (5 - 14 nap).

### **Vesebetegségben szenvedők**

Lehet, hogy kezelőorvosának csökkentenie kell a TAZOCIN adagját vagy a beadás gyakoriságát. Előfordulhat, hogy kezelőorvosa vérvizsgálatot is akar végezni, hogy meggyőződjön arról, hogy a kezelés a helyes adaggal történik, különösen akkor, ha ezt a gyógyszert hosszú ideig kell kapnia.

### *Ha az előírtnál több TAZOCIN-t kapott*

Mivel a Tazocin-t egy orvostól vagy más egészségügyi szakembertől fogja megkapni, ezért nem valószínű, hogy rossz adagot kapna. Mindazonáltal ha mellékhatásokat, például görcsrohamokat észlel, vagy úgy gondolja, hogy túl sokat kapott, azonnal szóljon kezelőorvosának.

*Ha kimaradt Önnél egy adag TAZOCIN*

Ha úgy gondolja, hogy nem kapott meg egy adag Tazocin-t, azonnal szóljon kezelőorvosának vagy más egészségügyi szakembernek.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

#### **4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK**

Mint minden gyógyszer, így a TAZOCIN is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy más egészségügyi szakembert.

##### A Tazocin súlyos mellékhatásai:

- az arc, az ajkak, a nyelv vagy más testrészek duzzanata
- légszomj, zihálás vagy légzési nehézségek
- súlyos bőrkiütés, viszketés, csalánkiütés
- a szem és a bőr besárgulása
- vesejtek károsodása (a tünetek lehetnek: légszomj amikor nem számít rá, vörös vagy barna vizelet, orrvérzés és zúzódások)

Ha a fentiek közül bármelyiket észleli, azonnal forduljon orvoshoz. Ezeknek a reakcióknak a gyakoriságára az alább felsorolt információk vonatkoznak.

##### **A lehetséges mellékhatások a következő kategóriák szerint vannak felsorolva:**

- gyakori: 100 beteg közül 1 – 10 beteget érint
- nem gyakori: 1000 beteg közül 1 – 10 beteget érint
- ritka: 10 000 beteg közül 1 – 10 beteget érint
- nagyon ritka: 10 000 beteg 1-nél kevesebb beteget érint

##### **Gyakori mellékhatások:**

- hasmenés, hányás, hányinger
- bőrkiütések

##### **Nem gyakori mellékhatások:**

- szájpenész,
- a fehérvérsejtek számának (kóros) csökkenése (leukopénia, neutropénia) és a vérlemezkék számának (kóros) csökkenése (trombocitopénia)
- allergiás reakció
- fejfájás, álmatlanság
- alacsony vérnyomás, a vénák gyulladása (az érintett terület érzékeny vagy vörös)
- sárgaság (a bőr vagy a szemek fehérjéjének sárgás elszíneződése), a szájnyálkahártya gyulladása, székrekedés, emésztési zavar, gyomorpanaszok
- bizonyos enzimek szintjének emelkedése a vérben (alanin-aminotranszferáz emelkedés, aszpartát-aminotranszferáz emelkedés)
- bőrvizketés, csalánkiütés
- az izomban zajló anyagcseretermék szintjének emelkedése a vérben (emelkedett kreatininszint a vérben)
- láz, reakció az injekció beadása helyén
- élesztő gombás fertőzés (kandida felülfertőzés)

**Ritka mellékhatások:**

- a vörösvértestek számának vagy a vérfesték/hemoglobin szintjének (kóros) csökkenése, a vörösvértestek számának idő előtti szétesésük miatti (kóros) csökkenése (hemolitikus anémia), kicsi, pontszerű bevérzések (purpura), orrvérzés (episztaxis) és megnyúlt vérzési idő, az egyik fehérvérsejt-típus számának (kóros) megemelkedése (eozinofília)
- súlyos allergiás reakció (anafilaxiás/anafilaktoid reakció, beleértve a sokkot is)
- meleg, kipirult bőr
- a vastagbél egy bizonyos típusú fertőzése (álhártyás vastagbélgyulladás), hasi fájdalom
- májgyulladás (hepatitisz), a vérfesték lebomlási termékének (bilirubin) emelkedett szintje bizonyos enzimek szintjének emelkedése a vérben (emelkedett alkalikus-foszfátáz-szint a vérben, emelkedett gamma-glutamiltranszferáz-szint a vérben)
- vörös bőrszínnel és kisebesséssel járó bőrreakciók (exantéma, eritéma multiforme), hólyagos bőrreakciók (bullózus dermatitisz)
- ízületi- és izomfájdalom
- beszűkült veseműködés és veseproblémák
- hidegrázás

**Nagyon ritka mellékhatások:**

- a szemcséket tartalmazó fehérvérsejtek (granulociták) számának jelentős csökkenése (agranulocitózis), a vörösvértestek, a fehérvérsejtek és a vérlemezkék számának jelentős csökkenése (páncitopénia)
- a véralvadási idő megnyúlása (megnyúlt parciális tromboplastin idő, megnyúlt protrombin idő), kóros laboratóriumi vizsgálati eredmények (pozitív direkt Coombs-teszt), a vérlemezkék számának emelkedése (trombocitémia)
- a vér káliumszintjének csökkenése (hipokalémia), a vércukorszint (glükóz) csökkenése, a vérben lévő, albumin nevű plazmafehérje szintjének csökkenése, a vér összfehérjeszintjének csökkenése
- a bőr felső rétegének testszerte jelentkező leválása (toxikus epidermális nekrolízis), súlyos, testszerte jelentkező, allergiás reakció, ami érinti a bőrt és a nyálkahártyákat, ahol bőrkiütések és különféle sebek keletkeznek (Stevens-Johnson szindróma)
- a vér karbamidnitrogén-szintjének emelkedése

A piperacillin-kezelés a cisztikus fibrózisban szenvedő betegeknél gyakrabban okozott lázat és bőrkiütést.

**5. HOGYAN KELL A TAZOCIN-T TÁROLNI?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza a TAZOCIN-t. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Bontatlan injekciós üveg: legfeljebb 25°C-on tárolandó

Kizárólag egyszeri alkalmazásra. Minden fel nem használt oldatot ki kell dobni.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelenné vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

### Mit tartalmaz a TAZOCIN

- A készítmény hatóanyagai a piperacillin és a tazobaktám.  
2 g piperacillin (nátriumsó formájában) és 0,25 g tazobaktám (nátriumsó formájában) injekciós üvegenként.  
4 g piperacillin (nátriumsó formájában) és 0,5 g tazobaktám (nátriumsó formájában) injekciós üvegenként.
- Egyéb összetevők a citromsav-monohidrát és dinátrium-edetát (EDTA).

### Milyen a TAZOCIN készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A TAZOCIN 2 g/0,25 g fehér – törtfehér por, injekciós üvegben.  
Kiszerelés 1, 5, 10, 12 vagy 25 db injekciós üveg.

A TAZOCIN 4 g/0,5 g fehér – törtfehér por, injekciós üvegben.  
Kiszerelés 1, 5, 10, 12 vagy 25 db injekciós üveg.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

*A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó*

#### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

#### **A gyártó**

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

{Név és cím}

<{Tel.}>

<{Fax}>

<{E-mail}>

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

#### **Ezt a gyógyszert az Európai Gazdasági Térség tagállamaiban az alábbi neveken engedélyezték:**

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

#### **A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma {ÉÉÉÉ/HH}**

[A tagállam tölti ki]

A gyógyszerrel részletes információ a következő honlapon található:

-----  
Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

### **Alkalmazási utasítás**

A TAZOCIN intravénás infúzióban kerül beadásra (30 percig tartó cseppinfúzió).

### **Intravénás alkalmazás**

Minden injekciós üveget az alábbi táblázatban mutatott térfogatú oldószerrel kell feloldani, a feloldáshoz kompatibilis oldószerek valamelyikét alkalmazva. A feloldódásig körkörösén rázogtatni kell. A folyamatos körkörös rázogtatás során a feloldódás általában 5-10 percen belül bekövetkezik (a készítmény kezelésével kapcsolatos részleteket lásd alább).

<b>Az injekciós üveg tartalma</b>	<b>Az injekciós üveghez adandó oldószer* térfogata</b>
2 g/0,25 g (2 g piperacillin és 0,25 g tazobaktám)	10 ml
4 g/0,5 g (4 g piperacillin és 0,5 g tazobaktám)	20 ml

#### \* A feloldáshoz alkalmazható, kompatibilis oldószerek:

- 0,9%-os (9 mg/ml) nátrium-klorid oldatos injekció
- Steril, injekcióhoz való víz<sup>(1)</sup>
- 5%-os glükóz

<sup>(1)</sup> A steril, injekcióhoz való víz javasolt maximális térfogata adagonként 50 ml.

Az elkészített oldatokat az injekciós üvegből fecskendővel kell kiszívni. Utasítás szerint történő feloldást követően az injekciós üveg fecskendővel kiszívott tartalma a címkén feltüntetett piperacillin és tazobaktám mennyiséget fogja biztosítani.

#### Az elkészített oldatok az alábbi kompatibilis oldószerek egyikével tovább hígíthatók a kívánt térfogatra (pl. 50 ml – 150 ml-re):

- 0,9%-os (9 mg/ml) nátrium-klorid oldatos injekció
- 5%-os glükóz
- 6%-os dextrans, 0,9%-os nátrium-kloridban
- Ringer-laktát injekció
- Hartmann-féle oldat
- Ringer-acetát
- Ringer-acetát/malát

#### *Inkompatibilitások*

Valahányszor a TAZOCIN-t egyidejűleg alkalmazzák más antibiotikummal (pl. aminoglikozidokkal), a vegyületeket egymástól külön kell beadni. A béta laktám antibiotikumok egy aminoglikoziddal történő keverése *in vitro* az aminoglikozid jelentős inaktiválódását eredményezheti. Ugyanakkor megállapították, hogy az amikacin és a gentamicin *in vitro*, meghatározott oldószerekben és specifikus koncentrációkban kompatibilis a TAZOCIN-nal (lásd alább, **A TAZOCIN együttes adása aminoglikozidokkal**).

A TAZOCIN nem keverhető más gyógyszerekkel egy fecskendőben vagy infúziós üvegben, mivel a kompatibilitást nem állapították meg.

Kémiai instabilitás miatt a TAZOCIN-t a kizárólag nátrium-bikarbonátot tartalmazó oldatokban nem szabad alkalmazni.

A TAZOCIN kompatibilis Ringer-laktát oldattal, Y-szereléken keresztül együtt adva.

A TAZOCIN vérkészítményekhez és albumin hidrolizátumokhoz nem adható.



### A TAZOCIN együttes adása aminoglikozidokkal

Az aminoglikozidnak a béta-laktám antibiotikumok által okozott *in vitro* inaktivációja miatt a TAZOCIN-t és az aminoglikozidot javasolt egymástól külön adni. Ha az aminoglikozidokkal történő együttes kezelés javallt, akkor a TAZOCIN-t és az aminoglikozidot külön-külön kell feloldani és hígítani.

Olyan körülmények esetén, amikor az együttes alkalmazás javasolt, a TAZOCIN egy Y-szereléken keresztül adva kompatibilis az együttes adásra, a következő aminoglikozidokkal és az alábbi feltételekkel:

Aminoglikozid	Tazocin adag	Tazocin hígító oldat térfogata (ml)	Aminoglikozid koncentráció-tartomány* (mg/ml)	Alkalmos oldószerek
Amikacin	2 g/0,25 g 4 g/0,5 g	50, 100, 150	1,75 – 7,5	0,9%-os nátrium-klorid vagy 5%-os glükóz
Gentamicin	2 g/0,25 g 4 g/0,5 g	50, 100, 150	0,7 – 3,32	0,9%-os nátrium-klorid vagy 5%-os glükóz

\* Az aminoglikozid dózisének a beteg testtömege, a fertőzés státusza (súlyos vagy életveszélyes) és a veseműködés (kreatinin-clearance) alapján kell meghatározni.

A TAZOCIN kompatibilitását más aminoglikozidokkal nem állapították meg. Az amikacinnak és a gentamicinnek csak azok a koncentrációi, csak azokkal az oldószerekkel elkészítve és a TAZOCIN-nak csak azzal a dóziséval bizonyítottan kompatibilisek egy Y-szereléken át történő együttes alkalmazásra, amelyek a fenti táblázatban vannak felsorolva. A fent felsoroltaktól bármilyen módon eltérő, egy Y-szereléken keresztül való együttes alkalmazásuk az aminoglikozidnak a TAZOCIN által történő inaktiválását eredményezheti.