

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tazobac 2 g +0,25 g / 4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino di polvere contiene piperacillina (come sale sodico) equivalente a 2 g e tazobactam (come sale sodico) equivalente a 0,25 g.

Ogni fiala solvente di Tazobac contiene lidocaina cloridrato 20 mg
Eccipiente(i) con effetti noti: ogni flaconcino di Tazobac 2 g / 0,25 g contiene 5,58 mmol (128 mg) di sodio.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare (la fiala solvente è per esclusivo uso intramuscolare).

Polvere di colore bianco-biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti, Bambini da 12 anni e adolescenti

Infezioni alle basse vie respiratorie

- Esacerbazione acuta della malattia polmonare ostruttiva cronica

Infezioni del tratto urinario

- Infezioni non complicate del tratto urinario

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

TAZOBAC 2 g + 0.25 g / 4 ml deve essere somministrato con iniezione intramuscolare

La fiala solvente contiene lidocaina, presente in ogni confezione di TAZOBAC 2 g + 0,25 g / 4 ml deve essere usata esclusivamente per uso intramuscolare.

Non devono essere superati 2 g di piperacillina/ 0.25 g di tazobactam per sito di iniezione.

Pazienti adulti

Generalmente, la dose giornaliera raccomandata è 12 g di piperacillina/1.5 g di tazobactam da somministrare in dosi separate ogni 6 o 8 ore. Dosaggi giornalieri elevati di 18 g piperacillina/2.25 g di tazobactam possono essere somministrati in dosi separate in casi di infezioni gravi.

Il dosaggio e la frequenza di TAZOBAC 2 g + 0,25 g / 4 ml dipende dalla gravità e dalla localizzazione dell'infezione e dalla tipologia di patogeni sospettata.

La dose abituale per gli adulti è da 2 g/0,25 g ogni 12 ore a 2 g/ 0,25 ogni 6 ore da somministrare con iniezione intramuscolare.

Pazienti con insufficienza renale

La dose endovenosa deve essere regolata in base al grado di insufficienza renale effettiva, secondo lo schema seguente (ogni paziente deve essere attentamente monitorato per rilevare segni di tossicità dovuti alla sostanza; la dose e l'intervallo di somministrazione del medicinale devono essere regolati di conseguenza):

Clearance della creatinina (ml/min)	Tazobac (dose raccomandata)
> 40	Non è necessario alcun aggiustamento della dose
20-40	Dose massima consigliata: 4 g / 0,5 g ogni 8 ore
< 20	Dose massima consigliata: 4 g / 0,5 g ogni 12 ore

Per i pazienti emodializzati, una dose supplementare di piperacillina / tazobactam 2 g / 0,25 g deve essere somministrata dopo ogni seduta di dialisi, poiché l'emodialisi elimina il 30%-50% della piperacillina in 4 ore.

Pazienti con insufficienza epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per gli anziani con funzione renale nella norma o valori di clearance della creatinina superiori a 40 ml/min.

Uso nei bambini al di sotto di 2 anni

La sicurezza e l'efficacia di Tazobac nei bambini di età compresa tra 0 e 2 anni non sono state stabilite.

Non ci sono dati disponibili derivati da studi clinici controllati.

Durata del trattamento

La durata abituale del trattamento per la maggior parte delle indicazioni è compresa tra 5 e 14 giorni. Tuttavia, la durata del trattamento deve essere stabilita in base alla gravità dell'infezione, al(i) patogeno(i) e all'evoluzione clinica e batteriologica del paziente.

Modo di somministrazione

Tazobac 2 g +0,25 g / 4 ml deve essere somministrato esclusivamente per iniezione intramuscolare.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, a qualsiasi altro agente antibatterico penicillinico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Anamnesi positiva per reazione allergica grave acuta a qualsiasi altro principio attivo beta-lattamico (ad es. cefalosporina, monobactam o carbapenem).

Ipersensibilità alla lidocaina (solvente per uso intramuscolare).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La scelta di piperacillina / tazobactam per il trattamento del singolo paziente deve tenere conto dell'appropriatezza di usare una penicillina semisintetica ad ampio spettro, sulla base di fattori quali la gravità dell'infezione e la prevalenza di resistenza ad altri agenti antibatterici idonei.

Prima di iniziare la terapia con Tazobac occorre indagare attentamente eventuali precedenti reazioni di ipersensibilità alle penicilline, ad altri agenti beta-lattamici (ad es. cefalosporina, monobactam e carbapenem) e ad altri allergeni. Reazioni di ipersensibilità gravi e occasionalmente fatali (anafilattiche/anafilattoidi [incluso shock]) sono state segnalate nei pazienti sottoposti a terapia con penicilline, tra cui piperacillina / tazobactam. È più probabile che tali reazioni si verifichino in soggetti con anamnesi positiva per sensibilità a più allergeni. Le reazioni di ipersensibilità gravi richiedono la sospensione dell'antibiotico e possono richiedere la somministrazione di epinefrina e l'adozione di altre misure di emergenza.

Tazobac può causare gravi reazioni avverse cutanee, come la sindrome di Stevens Johnson, la necrolisi epidermica tossica, reazione al farmaco con eosinofilia, sintomi sistemici e la pustolosi esantematica acuta generalizzata (Ved. Paragrafo 4.8). Se i pazienti sviluppano rash cutaneo devono essere monitorati attentamente e se le lesioni peggiorano Tazobac deve essere sospeso.

La Colite pseudomembranosa indotta da antibiotici può manifestarsi con diarrea grave e persistente, che può essere potenzialmente letale. I sintomi di colite pseudomembranosa possono insorgere durante o dopo il trattamento antibatterico. In questi casi l'assunzione di Tazobac deve essere interrotta.

La terapia con Tazobac può provocare l'insorgenza di organismi resistenti che possono causare superinfezioni.

Manifestazioni emorragiche si sono verificate in alcuni pazienti trattati con antibiotici beta-lattamici. Queste reazioni sono state talvolta associate ad anomalie dei test della coagulazione, quali tempo di coagulazione, aggregazione piastrinica e tempo di protrombina, e possono comparire con maggiore probabilità nei pazienti con insufficienza renale. Se si manifestano episodi emorragici, l'antibiotico deve essere sospeso e deve essere istituita una terapia idonea.

Leucopenia e neutropenia possono comparire, soprattutto durante la terapia prolungata; pertanto, deve essere eseguita una valutazione periodica della funzione ematopoietica.

Come per il trattamento con altre penicilline, complicanze neurologiche sotto forma di convulsioni possono verificarsi, quando si somministrano dosi elevate, soprattutto in pazienti con alterata funzionalità renale.

Ogni flaconcino di Tazobac 2 g / 0,25 g / 4 ml contiene 5,58 mmol (128 mg) di sodio.

Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

Ipokaliemia può verificarsi nei pazienti con basse riserve di potassio, o nei pazienti che ricevono medicinali concomitanti che possono abbassare i livelli di potassio. In tali pazienti, può essere opportuno eseguire determinazioni periodiche degli elettroliti.

Danno renale

A causa della sua potenziale nefrotossicità (vedere paragrafo 4.8), piperacillina/tazobactam deve essere utilizzato con attenzione in pazienti con danno renale o in emodialisi. I dosaggi per via endovenosa e gli intervalli di somministrazione devono essere aggiustati in base al grado di compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2).

In un'analisi secondaria utilizzando dati di un grande studio multicentrico controllato con randomizzazione, quando è stata esaminata la velocità di filtrazione glomerulare (GFR) dopo la somministrazione di antibiotici frequentemente utilizzati in pazienti in condizioni critiche, l'uso di piperacillina/tazobactam è stato associato a un tasso inferiore di miglioramento reversibile della GFR rispetto ad altri antibiotici. Questa analisi secondaria ha portato a concludere che piperacillina/tazobactam era una causa di ritardo nel recupero della funzionalità renale in questi pazienti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Miorilassanti non depolarizzanti

La piperacillina, se utilizzata in concomitanza con vecuronio, ha prolungato il blocco neuromuscolare del vecuronio. A causa del meccanismo d'azione simile, si prevede che il blocco neuromuscolare prodotto da un qualsiasi miorilassante non depolarizzante possa essere prolungato in presenza di piperacillina.

Anticoagulanti orali

Durante la somministrazione concomitante di eparina, anticoagulanti orali e altre sostanze che possono influire sul sistema di emocoagulazione, inclusa la funzione dei trombociti, opportuni test della coagulazione devono essere eseguiti con maggiore frequenza e monitorati regolarmente.

Metotrexato

La piperacillina può ridurre l'escrezione di metotrexato; pertanto, devono essere monitorati i livelli sierici di metotrexato dei pazienti per evitare la tossicità della sostanza.

Probenecid

Come per altre penicilline, la somministrazione concomitante di probenecid e piperacillina / tazobactam produce un'emivita prolungata e una minore clearance renale sia per la piperacillina che per il tazobactam; tuttavia, ciò non influisce sui picchi di concentrazione plasmatica delle due sostanze.

Aminoglicosidi

La piperacillina, sia da sola che con tazobactam, non ha alterato significativamente la farmacocinetica della tobramicina nei soggetti con funzione renale normale e con lieve o moderata alterazione della funzione renale. La farmacocinetica di piperacillina, tazobactam e del metabolita M1 non è stata significativamente alterata dalla somministrazione di tobramicina.

L'inattivazione di tobramicina e gentamicina da parte della piperacillina è stata dimostrata in pazienti con grave insufficienza renale.

Per informazioni relative alla somministrazione di piperacillina / tazobactam con aminoglicosidi, vedere i paragrafi 6.2 e 6.6.

Vancomicina

Non sono state osservate interazioni di farmacocinetica tra piperacillina / tazobactam e vancomicina.

Tuttavia, un numero limitato di studi retrospettivi hanno individuato un'incidenza aumentata di lesione renale acuta in pazienti ai quali venivano somministrati in concomitanza piperacillina / tazobactam e vancomicina rispetto alla sola vancomicina.

Effetti sui test di laboratorio

I metodi non enzimatici di misurazione della glicosuria possono portare a risultati di falsa positività, come con altre penicilline. Pertanto, in caso di terapia con Tazobac, si richiede la misurazione della glicosuria con metodi enzimatici.

Diversi metodi chimici di misurazione della proteinuria possono portare a risultati di falsa positività. Ciò non influisce sulla misurazione delle proteine con strisce reattive (*dip sticks*).

Il test di Coombs diretto può risultare positivo.

I test *Platelia Aspergillus* EIA della Bio-Rad Laboratories possono portare a risultati di falsa positività per i pazienti trattati con Tazobac. Sono state segnalate reazioni crociate con polisaccaridi e polifuranosi non *Aspergillus* con il test *Platelia Aspergillus* EIA della Bio-Rad Laboratories.

I risultati positivi per i test sopra elencati nei pazienti trattati con Tazobac devono essere confermati da altri metodi diagnostici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Tazobac in donne in gravidanza non ci sono o sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità per lo sviluppo, ma non esiste evidenza di effetti teratogeni, quando il medicinale è stato impiegato a dosi tossiche per la madre (vedere paragrafo 5.3).

Piperacillina e tazobactam attraversano la barriera placentare. Piperacillina / tazobactam devono essere usati durante la gravidanza solo se chiaramente indicato, ossia se il beneficio atteso supera i possibili rischi per la donna in gravidanza e per il feto.

Allattamento

La piperacillina viene escreta in basse concentrazioni nel latte umano; le concentrazioni di tazobactam nel latte umano non sono state studiate. Le donne che allattano devono essere trattate solo se il beneficio atteso supera i possibili rischi per la donna e per il bambino.

Fertilità

Uno studio di fertilità nel ratto non ha evidenziato alcun effetto sulla fertilità e sull'accoppiamento, dopo somministrazione intraperitoneale di tazobactam o dell'associazione piperacillina / tazobactam (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La reazione avversa segnalata più comunemente è la diarrea (si verifica in 1 paziente su 10). Tra le reazioni avverse più serie la colite pseudomembranosa e la necrolisi epidermica tossica si verificano in 1-10 pazienti su 10.000. Le frequenze della pancitopenia, dello shock anafilattico e della sindrome di Stevens Johnson non possono essere definite sulla base dei dati attualmente disponibili.

Nella tabella seguente, le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e il termine preferito (*preferred term*) MedDRA. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, <1/10)	Non comune ($\geq 1/1.000$, <1/100)	Raro ($\geq 1/10.000$, <1/1.000)	Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni		infezione da candida*		colite pseudomembranosa	
Patologie del sistema emolinfopoietico		trombocitopenia*, anemia,	leucopenia,	agranulocitosi,	pancitopenia*, neutropenia, anemia emolitica*, trombocitosi*, eosinofilia*
Disturbi del sistema immunitario					shock anafilattoide*, shock anafilattico*, reazione anafilattoide*, reazione anafilattica*, ipersensibilità*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			ipokaliemia,		
Disturbi psichiatrici		insonnia			
Patologie del sistema nervoso		cefalea,			
Patologie vascolari			ipotensione, flebite, tromboflebite, vampate		
Patologie respiratorie toraciche e mediastiniche				epistassi	polmonite eosinofila
Patologie gastrointestinali	diarrea	dolore addominale, vomito, stipsi, nausea, dispepsia		stomatite	

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, <1/10)	Non comune ($\geq 1/1.000$, <1/100)	Raro ($\geq 1/10.000$, <1/1.000)	Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie epatobiliari					epatite*, ittero,
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		rash, prurito	eritema multiforme*, orticaria, esantema maculopapulare*	necrolisi epidermica tossica*	sindrome di Stevens-Johnson*, reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)*, pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)*, dermatite bollosa, dermatite esfoliativa, porpora
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			artralgia, mialgia		
Patologie renali e urinarie					insufficienza renale, nefrite tubulointerstiziale*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		piressia, reazione nella sede di iniezione	brividi		

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Esami diagnostici		aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi, riduzione delle proteine totali, riduzione dell'albumina ematica, positività al test di Coombs diretto, aumento della creatinina ematica, aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento dei livelli di urea nel sangue,, prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata	diminuzione del glucosio ematico, aumento della bilirubina ematica, prolungamento del tempo di protrombina		Prolungamento del tempo di sanguinamento, aumento della gamma-glutamyl-transferasi

*ADR identificata post marketing

La terapia con piperacillina è stata associata a una maggiore incidenza di febbre e rash in pazienti affetti da fibrosi cistica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Vi sono state segnalazioni post-marketing di sovradosaggio con piperacillina / tazobactam. La maggior parte degli eventi riportati, comprendenti nausea, vomito e diarrea, è stata segnalata anche con la dose abituale

raccomandata. I pazienti possono manifestare eccitabilità neuromuscolare o convulsioni, se vengono somministrate dosi superiori a quella raccomandata per via endovenosa (in particolare in presenza di insufficienza renale).

Trattamento

In caso di sovradosaggio, il trattamento con piperacillina/ tazobactam deve essere sospeso. Non è noto alcun antidoto specifico.

Il trattamento deve essere di supporto e sintomatico, secondo il quadro clinico del paziente.

Concentrazioni sieriche eccessive di piperacillina o tazobactam possono essere ridotte mediante emodialisi (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico, Associazioni di penicilline inclusi gli inibitori delle betalattamasi; codice ATC: J01C R05

Meccanismo d'azione

La piperacillina, una penicillina semisintetica ad ampio spettro, esercita un'azione battericida mediante inibizione della sintesi sia del setto che della parete cellulare.

Il tazobactam, un beta-lattamico strutturalmente correlato alle penicilline, è un inibitore di molte beta-lattamasi, che causano comunemente resistenza alle penicilline e alle cefalosporine, ma non inibisce gli enzimi AmpC o le metallo-beta-lattamasi. Il tazobactam estende lo spettro antibiotico della piperacillina per comprendere molti batteri che producono beta-lattamasi che hanno acquisito resistenza solo alla piperacillina.

Relazione farmacocinetica / farmacodinamica

Si ritiene che il tempo sopra la concentrazione minima inibente ($T > MIC$) sia il principale determinante farmacodinamico dell'efficacia della piperacillina.

Meccanismo di resistenza

I due meccanismi principali di resistenza a piperacillina / tazobactam sono:

- Inattivazione del componente piperacillina da parte delle betalattamasi che non sono inibite dal tazobactam; betalattamasi della classe molecolare B, C e D. Inoltre, il tazobactam non fornisce protezione dalle betalattamasi a spettro esteso (ESBL) nei gruppi enzimatici della classe molecolare A e D.
- Alterazione delle proteine di legame con la penicillina (PBP), che comporta la riduzione dell'affinità della piperacillina per il bersaglio molecolare nei batteri.

Inoltre, le alterazioni della permeabilità della membrana batterica, oltre all'espressione delle pompe di efflusso multi-farmaco possono causare o contribuire alla resistenza batterica alla piperacillina / tazobactam, soprattutto nei batteri gram-negativi.

Breakpoint

Breakpoint clinici della MIC definiti da EUCAST per piperacillina / tazobactam (2009-12-02, v 1). Ai fini dei test della sensibilità, la concentrazione di tazobactam è fissata a 4 mg/l

Patogeno	Breakpoint correlati alla specie (S≤/R>)
Enterobacteriaceae	8/16
Pseudomonas	16/16
Anaerobi Gram-negativi e Gram-positivi	8/16
Breakpoint non correlati alla specie	4/16

La sensibilità degli streptococchi è desunta dalla sensibilità alla penicillina.

La sensibilità degli stafilococchi è desunta dalla sensibilità all'oxacillina.

Sensibilità

La prevalenza di resistenza acquisita può variare per area geografica e nel corso del tempo per specie selezionate, pertanto è auspicabile acquisire informazioni locali sulla resistenza, in particolare nel trattamento di infezioni gravi. Se necessario, chiedere la consulenza di un esperto quando la prevalenza locale della resistenza è tale da rendere dubbia l'utilità dell'agente, almeno in alcuni tipi di infezioni.

Raggruppamento di specie pertinenti secondo la sensibilità a piperacillina / tazobactam
SPECIE COMUNEMENTE SENSIBILI
<u>Microrganismi aerobi Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , sensibile alla meticillina [†] Specie <i>Staphylococcus</i> , <i>coagulasi-negativo</i> , sensibile alla meticillina <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococchi del gruppo B</i>
<u>Microrganismi aerobi Gram-negativi</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenza</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Microrganismi anaerobi Gram-positivi</u> Specie <i>Clostridium</i> Specie <i>Eubacterium</i> Specie <i>Peptostreptococcus</i>
<u>Microrganismi anaerobi Gram-negativi</u> Gruppo <i>Bacteroides fragilis</i> Specie <i>Fusobacterium</i> Specie <i>Porphyromonas</i> Specie <i>Prevotella</i>
SPECIE PER LE QUALI LA RESISTENZA ACQUISITA PUO' COSTITUIRE UN PROBLEMA
<u>Microrganismi aerobi Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecium</i> ^{S,+} <i>Streptococcus pneumonia</i> Gruppo <i>Streptococcus viridans</i>
<u>Microrganismi aerobi Gram-negativi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ^S <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i>

Raggruppamento di specie pertinenti secondo la sensibilità a piperacillina / tazobactam
Specie <i>Enterobacter</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumonia</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia ssp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Specie <i>Serratia</i>
ORGANISMI INTRINSECAMENTE RESISTENTI
<u>Microrganismi aerobi Gram-positivi</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Microrganismi aerobi Gram-negativi</u> Specie <i>Legionella</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^{+,§}
<u>Altri microorganismi</u>
<i>Chlamydophila pneumonia</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i>
[§] Specie che mostrano sensibilità intermedia naturale. ⁺ Specie per cui sono stati osservati elevati tassi di resistenza (superiori al 50%) in una o più aree/paesi/regioni all'interno dell'UE. [£] Tutti gli stafilococchi resistenti alla meticillina sono resistenti a piperacillina / tazobactam.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Tazobac viene assorbito bene dopo somministrazione intramuscolare, con una biodisponibilità del 71% per la piperacillina e dell'84% per il tazobactam.

Il picco delle concentrazioni plasmatiche di Tazobac si raggiunge dopo 40-50 minuti dalla somministrazione intramuscolare.

Il picco delle concentrazioni di piperacillina e tazobactam, dopo una dose di 4 g / 0,5 g, somministrata nell'arco di 30 minuti per infusione endovenosa, sono rispettivamente 298 µg/ml e 34 µg/ml.

Distribuzione

Sia piperacillina che tazobactam si legano per circa il 30% alle proteine plasmatiche. Il legame proteico della piperacillina o del tazobactam non è alterato dalla presenza dell'altro composto. Il legame proteico del metabolita di tazobactam è trascurabile.

Piperacillina / tazobactam è ampiamente distribuito nei tessuti e nei liquidi dell'organismo, inclusi mucosa intestinale, cistifellea, polmone, bile e ossa. Le concentrazioni tissutali medie sono in genere pari al 50-100% di quelle plasmatiche. La distribuzione nel liquido cerebrospinale è limitata nei soggetti con meningi non infiammate, così come avviene con altre penicilline.

Biotrasformazione

La piperacillina viene metabolizzata in un desetil metabolita minore microbiologicamente attivo. Il tazobactam è metabolizzato in un metabolita singolo, riscontrato come microbiologicamente inattivo.

Eliminazione

Piperacillina e tazobactam sono eliminati per via renale mediante filtrazione glomerulare e secrezione tubulare.

La piperacillina viene escreta rapidamente come sostanza immodificata, con il 68% della dose somministrata recuperata nelle urine. Il tazobactam e il suo metabolita sono eliminati principalmente per escrezione renale, con l'80% della dose somministrata recuperata come sostanza immodificata e il resto come metabolita singolo. Piperacillina, tazobactam e desetil-piperacillina sono escreti inoltre nella bile.

Dopo somministrazioni singole o ripetute di piperacillina / tazobactam a soggetti sani, l'emivita plasmatica di piperacillina e tazobactam variava da 0,7 a 1,2 ore e non è stata influenzata dalla dose o dalla durata di infusione. L'emivita di eliminazione sia della piperacillina che del tazobactam è aumentata con la riduzione della clearance renale.

Non vi sono variazioni significative della farmacocinetica della piperacillina dovute a tazobactam. La piperacillina sembra ridurre leggermente la clearance di tazobactam.

Popolazioni speciali

L'emivita della piperacillina e del tazobactam aumenta rispettivamente di circa il 25% e il 18% nei pazienti con cirrosi epatica, rispetto ai soggetti sani.

L'emivita della piperacillina e del tazobactam aumenta con la riduzione della clearance della creatinina. L'aumento dell'emivita è pari a due volte e quattro volte rispettivamente per la piperacillina e il tazobactam, a una clearance della creatinina inferiore a 20 ml/min rispetto ai pazienti con funzione renale nella norma.

L'emodialisi elimina dal 30% al 50% di piperacillina / tazobactam, con un ulteriore 5% della dose di tazobactam eliminato sotto forma di metabolita di tazobactam. La dialisi peritoneale elimina circa il 6% e il 21% della dose rispettivamente di piperacillina e tazobactam, mentre fino al 18% della dose di tazobactam è eliminato sotto forma di metabolita di tazobactam.

Popolazione pediatrica

In un'analisi di farmacocinetica di popolazione, la clearance stimata per i pazienti di età compresa tra 9 mesi e 12 anni è stata paragonabile a quella degli adulti, con un valore medio di popolazione (ES) di 5,64 (0,34) ml/min/kg. La clearance di piperacillina stimata è pari all'80% di questo valore per i pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 9 mesi. La media di popolazione (ES) per il volume di distribuzione della piperacillina è 0,243 (0,011) l/kg ed è indipendente dall'età.

Pazienti anziani

L'emivita media della piperacillina e del tazobactam è risultata prolungata rispettivamente del 32% e del 55% negli anziani rispetto ai soggetti più giovani. Questa differenza può essere dovuta ad alterazioni della clearance della creatinina correlate all'età.

Razza

Non è stata osservata alcuna differenza nella farmacocinetica di piperacillina o tazobactam tra volontari sani asiatici (n=9) e caucasici (n=9), trattati con dosi singole da 4 g / 0,5 g.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Carcinogenicità

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con piperacillina / tazobactam.

Tossicità riproduttiva

Uno studio sulla fertilità e sulla riproduzione generale nel ratto con somministrazione intraperitoneale di tazobactam o dell'associazione piperacillina / tazobactam ha segnalato una riduzione delle dimensioni della prole e un aumento del numero di feti con ritardo dell'ossificazione e alterazioni delle coste, in concomitanza con tossicità materna. La fertilità della generazione F1 e lo sviluppo embrionale della generazione F2 non

sono risultati compromessi.

Studi di teratogenicità con somministrazione endovenosa di tazobactam o dell'associazione piperacillina / tazobactam nel topo e nel ratto hanno evidenziato leggere riduzioni del peso fetale dei ratti a dosi tossiche per la madre, ma non hanno dimostrato effetti teratogeni.

Lo sviluppo peri/post-natale è risultato alterato (ridotto peso fetale, aumento della mortalità della prole, aumento della mortalità fetale), in concomitanza con tossicità materna, dopo somministrazione intraperitoneale di tazobactam o dell'associazione piperacillina / tazobactam nel ratto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Flaconcino polvere;
Disodio edetato (EDTA)
Acido citrico monoidrato

Fiala solvente:
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Quando Tazobac è usato in concomitanza con un altro antibiotico (ad es. aminoglicosidi), le sostanze devono essere somministrate separatamente. La miscelazione di antibiotici beta-lattamici con un aminoglicoside *in vitro* può provocare una sostanziale inattivazione dell'aminoglicoside.

Tazobac non deve essere miscelato con altre sostanze in una siringa o flacone per infusione, poiché la compatibilità non è stata stabilita.

A causa dell'instabilità chimica, Tazobac non deve essere usato in soluzioni contenenti solo sodio bicarbonato.

Tazobac non deve essere aggiunto a emoderivati o albumine idrolisate.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino integro: 3 anni
Fiala integra: 3 anni

Soluzione ricostituita in flaconcino

Dopo la ricostituzione la soluzione deve essere somministrata immediatamente.
Le soluzioni non utilizzate vanno eliminate.

Tutte le volte che Tazobac deve essere somministrato contemporaneamente con altri antibiotici (per esempio aminoglicosidi), i farmaci devono essere somministrati separatamente, in diversi siti di iniezione. Dal punto di vista microbiologico, la soluzione ricostituita e diluita deve essere somministrata immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flaconcini integri: non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito e diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino polvere di vetro di tipo I.

Fiala solvente di vetro di tipo I

Dimensioni della confezione: 1 flaconcino di polvere + 1 fiala solvente da 4 ml

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La ricostituzione e la diluizione devono essere eseguite in condizioni di asepsi. La soluzione deve essere esaminata visivamente prima della somministrazione per escludere la presenza di particolato e alterazione del colore. La soluzione deve essere utilizzata solo se limpida e priva di particolato.

Per una corretta ricostituzione osservare la seguente procedura

- 1) Agitare il flacone contenente il liofilizzato da ricostituire in modo da ottenere il distacco della polvere dal fondo del flacone.
- 2) Rimuovere il cappuccio di plastica con apertura rovesciabile dal flacone per scoprire la porzione centrale del tappo di gomma e conservarlo (Fig. 1). Evitare sempre di toccare con la mano la porzione centrale del tappo di gomma.

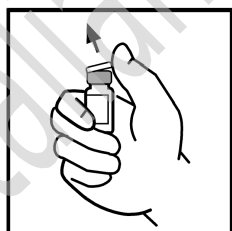


Fig. 1

- 3) Con una siringa prelevare il solvente contenente lidocaina e introdurlo nel flacone contenente il liofilizzato.
- 4) Adagiare il cappuccio di plastica sul tappo di gomma per evitare di toccare con le dita la porzione centrale del tappo. Agitare vigorosamente fino a completa dissoluzione della polvere. Sotto agitazione costante, la ricostituzione dovrebbe avvenire entro 10 minuti (Fig. 2)

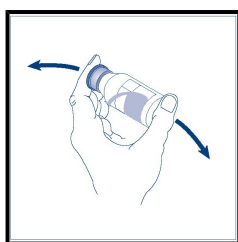


Fig. 2

- 5) Lasciare riposare la soluzione ottenuta fino a scomparsa della schiuma e all'ottenimento di una soluzione limpida. Assicurarsi che non vi siano particelle residue indisciolte.

- 6) Rimuovere il cappuccio di plastica e prelevare la soluzione con una siringa da 5 ml per somministrazione intramuscolare.

Co-somministrazione con aminoglicosidi

A causa dell'inattivazione *in vitro* dell'aminoglicoside da parte degli antibiotici beta-lattamici, si raccomanda di somministrare Tazobac e l'aminoglicoside separatamente.

Per le incompatibilità, vedere paragrafo 6.2.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Solo monouso. Eliminare la soluzione eventualmente inutilizzata.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l. - Via Isonzo, 71 – 04100 Latina

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TAZOBAC 2 g + 0,250 g/ 4 ml polvere e solvente per soluzione intramuscolare
AIC n° 028512022;

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 31 ottobre 1994

Data del rinnovo più recente: ottobre 2009

9. DATA DI REVISIONE DEL TESTO