

ALLEGATO III

Riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo

Nota: i presenti RCP, etichettatura e foglio illustrativo rappresentano la versione valida al momento della decisione della Commissione.

Dopo la decisione della Commissione, le autorità competenti degli Stati Membri, in collegamento con lo Stato Membro di riferimento, aggiorneranno le informazioni sul medicinale come richiesto. Pertanto, i presenti RCP, etichettatura e foglio illustrativo potrebbero non necessariamente rappresentare il testo attuale.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tazocin e denominazioni associate (vedere allegato I) 2 g / 0,25 g polvere per soluzione per infusione

Tazocin e denominazioni associate (vedere allegato I) 4 g / 0,5 g polvere per soluzione per infusione

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

Ogni flaconcino contiene piperacillina (come sale sodico) equivalente a 4 g e tazobactam (come sale sodico) equivalente a 0,5 g.

Ogni flaconcino di Tazocin 4 g / 0,5 g contiene 11,16 mmol (256 mg) di sodio.

Eccipienti:

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.

Polvere di colore bianco-biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tazocin è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni negli adulti e nei bambini sopra i 2 anni (vedere paragrafi 4.2 e 5.1):

Adulti e adolescenti

- Polmonite grave, inclusa polmonite nosocomiale e associata a ventilazione
- Infezioni complicate del tratto urinario (inclusa pielonefrite)
- Infezioni intra-addominali complicate
- Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (incluse infezioni del piede diabetico)

Trattamento di pazienti con batteriemia che si verifica in associazione, o in sospetta associazione, ad una delle infezioni sopra elencate.

Tazocin può essere usato nel trattamento di pazienti neutropenici con febbre avente sospetta origine da infezioni batteriche.

Bambini da 2 a 12 anni

- Infezioni intra-addominali complicate

Tazocin può essere usato nel trattamento di bambini neutropenici con febbre avente sospetta origine da infezioni batteriche.

L'uso appropriato di agenti antibatterici deve essere conforme alla linea guida ufficiale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose e la frequenza di somministrazione di Tazocin dipendono dalla gravità e dalla sede dell'infezione e dai previsti patogeni.

Pazienti adulti e adolescenti

Infezioni

La dose abituale è 4 g di piperacillina / 0,5 g di tazobactam somministrati ogni 8 ore.

Per la polmonite nosocomiale e le infezioni batteriche nei pazienti neutropenici, la dose raccomandata è 4 g di piperacillina / 0,5 g di tazobactam, somministrati ogni 6 ore. Questo regime posologico può essere applicabile anche per il trattamento di pazienti con altre infezioni indicate, se particolarmente gravi.

La tabella seguente riepiloga la frequenza di trattamento e la dose raccomandata per i pazienti adulti e adolescenti, secondo l'indicazione o la patologia:

Frequenza di trattamento	Tazocin 4 g / 0,5 g
Ogni 6 ore	Polmonite grave
	Adulti neutropenici con febbre avente sospetta origine da infezioni batteriche
Ogni 8 ore	Infezioni complicate del tratto urinario (inclusa pielonefrite)
	Infezioni intra-addominali complicate
	Infezioni della cute e dei tessuti molli (incluse infezioni del piede diabetico)

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)	Tazocin (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.

Insufficienza epatica

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

Dose nei 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.

Popolazione pediatrica (2-12 anni di età)

Infezioni

La tabella seguente riepiloga la frequenza di trattamento e la dose per peso corporeo per i pazienti pediatrici da 2 a 12 anni di età, secondo l'indicazione o la patologia:

Dose per peso e frequenza di trattamento	Indicazione/malattia
80 mg di piperacillina / 10 mg di tazobactam per kg di peso corporeo / ogni 6 ore	Bambini neutropenici con febbre avente sospetta origine da infezioni batteriche
100 mg di piperacillina / 12,5 mg di tazobactam per kg di peso corporeo / ogni 8 ore	Infezioni intra-addominali complicate*

* Non superare il livello massimo di 4 g / 0,5 g per dose nell'arco di 30 minuti.

Insufficienza renale

La dose endovenosa deve essere aggiustata 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)	Tazocin (dose raccomandata)
> 50	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
≤ 50	70 mg di piperacillina / 8,75 mg di tazobactam / kg ogni 8 ore.

Per i bambini emodializzati, una dose supplementare di 40 mg di piperacillina / 5 mg di tazobactam / kg deve essere somministrata dopo ogni seduta di dialisi.

Uso nei bambini al di sotto di 2 anni

La sicurezza e l'efficacia di Tazocin 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.

Via di somministrazione

Tazocin 2 g / 0,25 g è somministrato per infusione endovenosa (nell'arco di 30 minuti).

Tazocin 4 g / 0,5 g è somministrato per infusione endovenosa (nell'arco di 30 minuti).

Per le istruzioni sulla ricostituzione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

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

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

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 Tazocin 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.

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 Tazocin deve essere interrotta.

La terapia con Tazocin può provocare l'insorgenza di organismi resistenti che potrebbero 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 Tazocin 2 g / 0,25 g contiene 5,58 mmol (128 mg) di sodio, mentre Tazocin 4 g / 0,5 g contiene 11,16 mmol (256 mg) di sodio. Ciò deve essere tenuto in considerazione nei pazienti che seguono una dieta con apporto di sodio controllato.

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, potrebbe essere opportuno eseguire determinazioni periodiche degli elettroliti.

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.

Metotrexate

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.

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 Tazocin, 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 potrebbe risultare positivo.

I test *Platelia Aspergillus* EIA della Bio-Rad Laboratories possono portare a risultati di falsa positività per i pazienti trattati con Tazocin. 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 Tazocin devono essere confermati da altri metodi diagnostici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità per lo sviluppo, ma nessuna evidenza di teratogenicità 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

Le reazioni avverse segnalate più comunemente (si verificano in 1-10 pazienti su 100) sono diarrea, vomito, nausea e rash.

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	Comune ≥1/100, <1/10	Non comune ≥1/1.000, <1/100	Raro ≥1/10.000, <1/1.000	Molto raro (<1/10.000)
Infezioni ed infestazioni		superinfezione da Candida		
Patologie del sistema emolinfopoietico		leucopenia, neutropenia, trombocitopenia	anemia, anemia emolitica, porpora, epistassi, prolungamento del tempo di sanguinamento, eosinofilia	agranulocitosi, pancitopenia, prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivato, prolungamento del tempo di protrombina, positività al test di Coombs diretto, trombocitemia
Disturbi del sistema immunitario		ipersensibilità	reazione anafilattica / anafilattoide (incluso shock)	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				ipokaliemia, riduzione della glicemia, riduzione dell'albumina ematica, riduzione delle proteine ematiche totali
Patologie del sistema nervoso		cefalea, insonnia		
Patologie vascolari		ipotensione, tromboflebite, flebite	vampate	
Patologie gastrointestinali	diarrea, vomito, nausea	ittero, stomatite, costipazione, dispepsia	colite pseudo-membranosa, dolore addominale	
Patologie epatobiliari		aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi	epatite, aumento della bilirubina ematica, aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento della gamma-glutamyl-transferasi	

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	rash, incluso rash maculopapulare	orticaria prurito	eritema multiforme, dermatite bollosa, esantema	necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			artralgia, mialgia	
Patologie renali e urinarie		aumento della creatinina ematica	insufficienza renale, nefrite tubulo-interstiziale	aumento dell'azotemia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		febbre, reazione nella sede di iniezione	brividi	

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

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 piperacillin/ 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.

Breakpoints

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 ($S \leq R >$)
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>Microorganismi aerobi Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , sensibile alla meticillina [£] Specie <i>Staphylococcus</i> , coagulasi-negativo, sensibile alla meticillina <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococchi del gruppo B</i>
<u>Microorganismi aerobi Gram-negativi</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenza</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Microorganismi anaerobi Gram-positivi</u> Specie <i>Clostridium</i> Specie <i>Eubacterium</i> Specie <i>Peptostreptococcus</i>
<u>Microorganismi 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 POTREBBE COSTITUIRE UN PROBLEMA
<u>Microorganismi aerobi Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecium</i> ^{§,+} <i>Streptococcus pneumonia</i> Gruppo <i>Streptococcus viridans</i> <u>Microorganismi aerobi Gram-negativi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> [§] <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> 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>Microorganismi aerobi Gram-positivi</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i> <u>Microorganismi aerobi Gram-negativi</u> Specie <i>Legionella</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^{+,§}
<u>Altri microorganismi</u>
<i>Chlamydia 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

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

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

Disodio edetato (EDTA)
Acido citrico monoidrato

6.2 Incompatibilità

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

Quando Tazocin 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.

Tazocin 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, Tazocin non deve essere usato in soluzioni contenenti solo sodio bicarbonato.

Tazocin non deve essere aggiunto a emoderivati o albumine idrolisate.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino integro: 3 anni

Soluzione ricostituita in flaconcino

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata fino a 24 ore a 25°C e per 48 ore se conservata in frigorifero a 2-8°C, se ricostituita con uno dei solventi compatibili per la ricostituzione (vedere paragrafo 6.6).

Soluzione per infusione diluita

Dopo la ricostituzione, la stabilità chimica e fisica in uso delle soluzioni per infusione diluite è stata dimostrata per 24 ore a 25°C e per 48 ore se conservate in frigorifero a 2-8°C, se ricostituita utilizzando uno dei solventi compatibili per l'ulteriore diluizione della soluzione ricostituita ai volumi di diluizione consigliati (vedere paragrafo 6.6).

Da un punto di vista microbiologico, le soluzioni ricostituite e diluite devono essere usate immediatamente. Se non utilizzate immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso rientrano nella responsabilità dell'utilizzatore e di norma non dovrebbero superare le 12 ore a 2-8 °C, a meno che la ricostituzione e la diluizione non siano avvenute in condizioni asettiche controllate e validate.

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 di vetro di tipo I da 30 ml, con tappo di gomma bromobutilica e sigillo a strappo.

Flaconcino di vetro di tipo I da 70 ml, con tappo di gomma bromobutilica e sigillo a strappo.

Dimensioni della confezione: 1, 5, 10, 12 o 25 flaconcini per confezione di cartone.

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.

Uso endovenoso

Ricostituire ogni flaconcino con il volume di solvente indicato nella tabella seguente, utilizzando uno dei solventi compatibili per la ricostituzione. Agitare con movimento rotatorio fino alla dissoluzione. Se agitata con movimento rotatorio costante, la ricostituzione avviene in genere entro 5-10 minuti (per i dettagli sulla manipolazione, vedere sotto).

Contenuto del flaconcino	Volume di solvente* da aggiungere al flaconcino
2 g / 0,25 g (2 g di piperacillina e 0,25 g di tazobactam)	10 ml
4 g / 0,50 g (4 g di piperacillina e 0,5 g di tazobactam)	20 ml

* Solventi compatibili per la ricostituzione:

- soluzione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9% (9 mg/ml)
- acqua sterile per preparazioni iniettabili⁽¹⁾
- glucosio 5%

⁽¹⁾ Il volume massimo raccomandato di acqua sterile per preparazioni iniettabili per ogni dose è 50 ml.

La soluzione ricostituita deve essere prelevata dal flaconcino con una siringa. Una volta ricostituito secondo le istruzioni, il contenuto del flaconcino prelevato con la siringa fornirà la quantità di piperacillina e tazobactam indicata in etichetta.

Le soluzioni ricostituite possono essere ulteriormente diluite al volume desiderato (ad es. da 50 ml a 150 ml) con uno dei seguenti solventi compatibili:

- soluzione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9% (9 mg/ml)
- glucosio 5%
- destrano 6% in sodio cloruro allo 0,9%
- soluzione iniettabile Ringer lattato
- soluzione di Hartmann
- Ringer acetato
- Ringer acetato/malato

Co-somministrazione con aminoglicosidi

A causa dell'inattivazione *in vitro* dell'aminoglicoside da parte degli antibiotici beta-lattamici, si raccomanda di somministrare Tazocin e l'aminoglicoside separatamente. Quando è indicata la terapia concomitante con aminoglicosidi, Tazocin e l'aminoglicoside devono essere ricostituiti e diluiti separatamente.

Nelle circostanze in cui è raccomandata la co-somministrazione, Tazocin è compatibile per la co-somministrazione simultanea tramite infusione con un deflussore a Y solo con i seguenti aminoglicosidi, alle seguenti condizioni:

Aminoglicoside	Tazocin dose	Tazocin volume di diluente (ml)	Intervallo di concentrazione dell'aminoglicoside* (mg/ml)	Diluenti accettabili
Amikacina	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	1,75 – 7,5	sodio cloruro allo 0,9% o glucosio al 5%
Gentamicina	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	0,7 – 3,32	sodio cloruro allo 0,9% o glucosio al 5%

* La dose di aminoglicoside deve essere basata sul peso del paziente, sullo stato dell'infezione (grave o potenzialmente letale) e sulla funzione renale (clearance della creatinina).

La compatibilità di Tazocin con altri aminoglicosidi non è stata stabilita. Solo la concentrazione e i diluenti per amikacina e gentamicina con la dose di Tazocin riportata nella tabella precedente sono stati stabiliti come compatibili per la co-somministrazione per infusione tramite un deflussore a Y. La co-somministrazione simultanea tramite un deflussore a Y con modalità diverse da quelle sopra riportate può comportare l'inattivazione dell'aminoglicoside da parte di Tazocin.

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

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome e indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[Completare con i dati nazionali]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

[Completare con i dati nazionali]

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web di:

ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

CONFEZIONE DI CARTONE E FLAONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tazocin e denominazioni associate (si veda allegato I) 2 g / 0,25 g polvere per soluzione per infusione

Tazocin e denominazioni associate (si veda allegato I) 4 g / 0,5 g polvere per soluzione per infusione

Piperacillina / tazobactam

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni flaoncino contiene: 2 g di piperacillina (come sale sodico) e 0,25 g di tazobactam (come sale sodico).

Ogni flaoncino contiene: 4 g di piperacillina (come sale sodico) e 0,5 g di tazobactam (come sale sodico).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Disodio edetato (EDTA) e acido citrico monoidrato.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 flaoncino con polvere per soluzione per infusione.

5 x 1 flaoncino con polvere per soluzione per infusione.

10 x 1 flaoncino con polvere per soluzione per infusione.

12 x 1 flaoncino con polvere per soluzione per infusione.

25 x 1 flaoncino con polvere per soluzione per infusione.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome e indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Tazocin
2 g / 0,25 g polvere per soluzione per infusione
Tazocin
4 g / 0,5 g polvere per soluzione per infusione
Piperacillina / tazobactam

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso,.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è TAZOCIN e a che cosa serve
2. Prima di usare TAZOCIN
3. Come usare TAZOCIN
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare TAZOCIN
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È TAZOCIN E A CHE COSA SERVE

La piperacillina fa parte di un gruppo di medicinali noti come “antibiotici penicillinici ad ampio spettro” ed è in grado di uccidere molti tipi di batteri. Il tazobactam può impedire che alcuni batteri resistenti sopravvivano agli effetti della piperacillina. Ciò significa che, quando la piperacillina e il tazobactam vengono somministrati insieme, possono uccidere più tipi di batteri.

TAZOCIN è usato negli adulti e negli adolescenti per il trattamento delle infezioni batteriche, come quelle che colpiscono il tratto respiratorio inferiore (polmoni), il tratto urinario (reni e vescica), l'addome, la cute o il sangue. TAZOCIN può essere usato per il trattamento di infezioni batteriche nei pazienti con basso numero di globuli bianchi (ridotta resistenza alle infezioni).

TAZOCIN è usato nei bambini di età compresa tra 2 e 12 anni per il trattamento delle infezioni dell'addome, come appendicite, peritonite (infezione del liquido e del rivestimento degli organi addominali) e le infezioni della cistifellea (biliari). TAZOCIN può essere usato per il trattamento di infezioni batteriche nei pazienti con basso numero di globuli bianchi (ridotta resistenza alle infezioni).

In certe infezioni gravi, il medico può considerare l'uso di TAZOCIN in associazione con altri antibiotici.

2. PRIMA DI USARE TAZOCIN

Non usi TAZOCIN

- Se è allergico (ipersensibile) alla piperacillina o al tazobactam o ad uno qualsiasi degli eccipienti di TAZOCIN.
- Se è allergico (ipersensibile) ad antibiotici noti come penicilline, cefalosporine o altri inibitori delle betalattamasi, perché potrebbe essere allergico a TAZOCIN.

Faccia particolare attenzione con TAZOCIN

- Se ha allergie. Se ha diverse allergie informi il medico o l'operatore sanitario prima di ricevere questo medicinale.
- Se soffre di diarrea prima, o se sviluppa diarrea durante o dopo il trattamento. In questo caso deve informare il medico o l'operatore sanitario immediatamente. Non prenda medicinali contro la diarrea senza avere prima consultato il medico.
- Se ha bassi livelli di potassio nel sangue. Il medico dovrà controllare la funzionalità dei reni prima di somministrarle questo medicinale e potrebbe eseguire analisi del sangue periodiche durante il trattamento.
- Se ha problemi ai reni o al fegato o se è sottoposto a emodialisi. Il medico dovrà controllare la funzionalità dei reni prima di somministrarle questo medicinale e potrebbe eseguire analisi del sangue periodiche durante il trattamento.
- Se sta assumendo alcuni medicinali (chiamati anticoagulanti) per evitare un'eccessiva coagulazione del sangue (vedere anche il paragrafo **Uso di TAZOCIN con altri medicinali** in questo foglio illustrativo), o se si verifica un sanguinamento imprevisto durante il trattamento. In questo caso deve informare il medico o l'operatore sanitario immediatamente.
- Se sviluppa convulsioni durante il trattamento. In questo caso deve informare il medico o l'operatore sanitario.
- Se pensa di avere sviluppato una nuova infezione o se l'infezione si è aggravata. In questo caso deve informare il medico o l'operatore sanitario.

Bambini al di sotto di 2 anni

L'uso di piperacillina / tazobactam non è raccomandato nei bambini al di sotto di 2 anni a causa dell'insufficienza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

Uso con altri medicinali

Informi il medico o l'operatore sanitario se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica. Alcuni medicinali possono interagire con piperacillina e tazobactam.

Questi comprendono:

- Medicinale per la gotta (probenecid). Può aumentare il tempo necessario per l'eliminazione di piperacillina e tazobactam dall'organismo.
- Medicinali per rendere più fluido il sangue o per trattare i coaguli di sangue (ad es. eparina, warfarin o aspirina).
- Medicinali usati per rilassare i muscoli durante un intervento chirurgico. Informi il medico se deve sottoporsi a un'anestesia generale.
- Metotrexato (medicinale usato per il trattamento del cancro, dell'artrite o della psoriasi). Piperacillina e tazobactam possono aumentare il tempo necessario per l'eliminazione del metotrexato dall'organismo.
- Medicine che possono ridurre il livello di potassio nel sangue (ad es. compresse che aumentano la produzione di urina o alcuni medicinali per il cancro).
- Medicinali contenenti gli altri antibiotici tobramicina o gentamicina. Informi il medico se ha problemi ai reni.

Effetto sui test di laboratorio

Comunichi al medico o al personale di laboratorio che sta assumendo TAZOCIN se deve fornire un campione di sangue o di urine.

Gravidanza e allattamento

Se è in gravidanza, pensa di essere in gravidanza o intende iniziare una gravidanza, informi il medico o l'operatore sanitario prima di ricevere questo medicinale. Il medico deciderà se TAZOCIN è adatto a lei.

La piperacillina e il tazobactam possono passare al bambino nell'utero o attraverso il latte materno. Se sta allattando, il medico deciderà se TAZOCIN è adatto a lei.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non si prevede che l'uso di TAZOCIN alteri la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di **TAZOCIN**

TAZOCIN 2 g / 0,25 g contiene 5,58 mmol (128 mg) di sodio.

TAZOCIN 4 g / 0,5 g contiene 11,16 mmol (256 mg) di sodio.

Ciò deve essere tenuto in considerazione se sta seguendo una dieta con apporto di sodio controllato.

3. COME USARE TAZOCIN

Il medico o l'operatore sanitario le somministreranno questo medicinale tramite un'infusione (una flebo per 30 minuti) in una vena. La dose di medicinale somministrata dipende dal motivo del trattamento, dall'età e dall'eventuale presenza di problemi ai reni.

Adulti e adolescenti di età superiore ai 12 anni

La dose abituale è 4 g / 0,5 g di piperacillina / tazobactam, ogni 6-8 ore, somministrata in una vena (direttamente nella circolazione del sangue).

Bambini da 2 a 12 anni

La dose abituale per i bambini con infezioni addominali è 100 mg / 12,5 mg / kg di peso corporeo di piperacillina / tazobactam, ogni 8 ore, somministrata in vena (direttamente nella circolazione sanguigna). La dose abituale per i bambini con basso numero di globuli bianchi è 80 mg / 10 mg / kg di peso corporeo di piperacillina / tazobactam, ogni 6 ore, somministrata in vena (direttamente nella circolazione sanguigna).

Il medico calcolerà la dose in base al peso del bambino; in ogni caso, la dose giornaliera non supererà i 4 g / 0,5 g di TAZOCIN.

TAZOCIN le sarà somministrato fino alla totale scomparsa dei segni di infezione (5-14 giorni).

Pazienti con problemi ai reni

Potrebbe essere necessario che il medico riduca la dose di TAZOCIN o la frequenza di somministrazione. Il medico potrà inoltre eseguire analisi del sangue per assicurarsi che la dose prescritta per il trattamento sia corretta, soprattutto se lei dovrà prendere questo medicinale per un periodo prolungato.

Se riceve più **TAZOCIN** di quanto deve

Poiché TAZOCIN sarà somministrato da un medico o da un operatore sanitario, è improbabile ricevere una dose non corretta. Tuttavia, se compaiono effetti indesiderati, quali convulsioni, o se pensa che le sia stata somministrata una dose eccessiva di medicinale, informi immediatamente il medico.

Se salta una dose di **TAZOCIN**

Se pensa che non le sia stata somministrata una dose di TAZOCIN, informi immediatamente il medico o l'operatore sanitario.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o all'operatore sanitario.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, TAZOCIN può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o l'operatore sanitario.

Gli effetti indesiderati gravi di TAZOCIN sono:

- gonfiore del viso, delle labbra, della lingua o di altre parti del corpo
- respiro corto, sibilo respiratorio o difficoltà di respirazione
- rash intenso, prurito o orticaria sulla pelle
- ingiallimento degli occhi o della pelle
- danno alle cellule del sangue (i segni comprendono: affanno inaspettato, urine di colore rosso o marrone, sanguinamento dal naso e comparsa di lividi)

Se nota uno qualsiasi degli effetti sopra elencati, consulti immediatamente il medico. Per la frequenza di queste reazioni, faccia riferimento alle informazioni seguenti.

I possibili effetti indesiderati sono elencati in base alle seguenti categorie:

- comune: riguarda da 1 a 10 utilizzatori su 100
- non comune: riguarda da 1 a 10 utilizzatori su 1.000
- raro: riguarda da 1 a 10 utilizzatori su 10.000
- molto raro: riguarda meno di 1 utilizzatore su 10.000

Effetti indesiderati comuni:

- diarrea, vomito, nausea
- rash cutanei

Effetti indesiderati non comuni:

- mughetto
- riduzione (anomala) del numero di globuli bianchi (leucopenia, neutropenia) e delle piastrine (trombocitopenia)
- reazione allergica
- mal di testa, insonnia
- pressione bassa, infiammazione delle vene (avvertita come dolorabilità o rossore nell'area interessata)
- ittero (colorazione giallastra della pelle o del bianco degli occhi), infiammazione delle mucose della bocca, stitichezza, indigestione, disturbi di stomaco
- aumento di alcuni enzimi nel sangue (aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi)
- prurito, orticaria
- aumento del prodotto del metabolismo muscolare nel sangue (aumento della creatinina nel sangue)
- febbre, reazione nella sede dell'iniezione
- infezione da lieviti (superinfezione da candida)

Effetti indesiderati rari:

- riduzione (anomala) del numero di globuli rossi o pigmento del sangue / emoglobina, riduzione (anomala) dei globuli rossi dovuta a degradazione prematura (anemia emolitica), comparsa di lividi con piccole chiazze (porpora), sanguinamento del naso (epistassi) e prolungamento del tempo di sanguinamento, aumento (anomalo) di un tipo specifico di globuli bianchi (eosinofilia)
- reazione allergica grave (reazione anafilattica/anafilattoide, incluso shock)
- pelle arrossata con vampate di calore
- una certa forma di infezione del colon (colite pseudomembranosa), dolore addominale

- infiammazione del fegato (epatite), aumento del prodotto di degradazione dei pigmenti del sangue (bilirubina), aumento di certi enzimi del sangue (aumento della fosfatasi alcalina nel sangue, aumento della gammaglutamiltransferasi)
- reazioni cutanee con rossore e formazione di lesioni sulla pelle (esantema, eritema multiforme), reazioni cutanee con formazione di vesciche (dermatite bollosa)
- dolore alle articolazioni e ai muscoli
- scarsa funzionalità dei reni e problemi renali
- brividi di freddo / rigidità

Effetti indesiderati molto rari:

- grave riduzione dei globuli bianchi granulari (agranulocitosi), grave riduzione dei globuli rossi, dei globuli bianchi e delle piastrine (pancitopenia)
- prolungamento del tempo di formazione dei coaguli del sangue (prolungamento del tempo di tromboplastina parziale, prolungamento del tempo di protrombina), test di laboratorio anormale (positività al test di Coombs diretto), aumento delle piastrine (trombocitemia)
- riduzione del potassio nel sangue (ipokaliemia), riduzione dello zucchero nel sangue (glucosio), riduzione della proteina albumina nel sangue, riduzione delle proteine totali nel sangue
- distacco dello strato superiore della pelle su tutto il corpo (necrolisi epidermica tossica), grave reazione allergica estesa su tutto il corpo con rash sulla pelle e sulle mucose e varie eruzioni cutanee (sindrome di Stevens-Johnson)
- aumento dell'azotemia

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

5. COME CONSERVARE TAZOCIN

Tenere TAZOCIN fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi TAZOCIN dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sul flaconcino dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

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

Solo monouso. Eliminare la soluzione non utilizzata.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene TAZOCIN

- I principi attivi sono piperacillina e tazobactam.
Ogni flaconcino contiene 2 g di piperacillina (come sale sodico) e 0,25 g di tazobactam (come sale sodico).
Ogni flaconcino contiene 4 g di piperacillina (come sale sodico) e 0,5 g di tazobactam (come sale sodico).
- Gli eccipienti sono acido citrico monoidrato e disodio edetato (EDTA).

Descrizione dell'aspetto di TAZOCIN e contenuto della confezione

TAZOCIN 2 g / 0,25 g è una polvere di colore bianco-biancastro, fornita in un flaconcino. Le confezioni contengono 1, 5, 10, 12 o 25 flaconcini.

TAZOCIN 4 g / 0,5 g è una polvere di colore bianco-biancastro, fornita in un flaconcino. Le confezioni contengono 1, 5, 10, 12 o 25 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

Produttore

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome e indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}

[Completare con i dati nazionali]

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web:

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari:

Istruzioni per l'uso

TAZOCIN sarà essere somministrato per infusione endovenosa (una flebo per 30 minuti).

Uso endovenoso

Ricostituire ogni flaconcino con il volume di solvente indicato nella tabella seguente, utilizzando uno dei solventi compatibili per la ricostituzione. Agitare con moto rotatorio fino alla dissoluzione. Se agitata con movimento rotatorio costante, la ricostituzione avviene in genere entro 5-10 minuti (per i dettagli sulla manipolazione, vedere sotto).

Contenuto del flaconcino	Volume di solvente* da aggiungere al flaconcino
2 g / 0,25 g (2 g di piperacillina e 0,25 g di tazobactam)	10 ml
4 g / 0,50 g (4 g di piperacillina e 0,5 g di tazobactam)	20 ml

*Solventi compatibili per la ricostituzione:

- soluzione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9% (9 mg/ml)
- acqua sterile per preparazioni iniettabili⁽¹⁾
- glucosio 5%

(1) Il volume massimo raccomandato di acqua sterile per preparazioni iniettabili per ogni dose è 50 ml.

La soluzione ricostituita deve essere prelevata dal flaconcino con una siringa. Una volta ricostituito secondo le istruzioni, il contenuto del flaconcino prelevato con la siringa fornirà la quantità di piperacillina e tazobactam indicata in etichetta.

Le soluzioni ricostituite possono essere ulteriormente diluite al volume desiderato (ad es. da 50 ml a 150 ml) con uno dei seguenti solventi compatibili:

- soluzione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9% (9 mg/ml)
- glucosio 5%
- destrano 6% in sodio cloruro allo 0,9%
- soluzione iniettabile Ringer lattato
- soluzione di Hartmann
- Ringer acetato
- Ringer acetato/malato

Incompatibilità

Quando TAZOCIN è usato in concomitanza con un altro antibiotico (ad es. aminoglicosidi), le sostanze devono essere somministrate separatamente. La miscelazione di antibiotici beta-lattamici con aminoglicosidi *in vitro* può provocare una sostanziale inattivazione dell'aminoglicoside. Tuttavia, è stata determinata la compatibilità di amikacina e gentamicina con TAZOCIN *in vitro* in certi diluenti a concentrazioni specifiche (vedere il paragrafo **Co-somministrazione di TAZOCIN con aminoglicosidi**).

TAZOCIN 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, TAZOCIN non deve essere usato con soluzioni contenenti solo sodio bicarbonato.

TAZOCIN è compatibile con soluzione Ringer lattato e per la co-somministrazione tramite un deflussore a Y.

TAZOCIN non deve essere aggiunto a emoderivati o albumine idrolisate.

Co-somministrazione di TAZOCIN con aminoglicosidi

A causa dell'inattivazione *in vitro* dell'aminoglicoside da parte degli antibiotici beta-lattamici, si raccomanda di somministrare TAZOCIN e l'aminoglicoside separatamente. Quando è indicata la terapia concomitante con aminoglicosidi, TAZOCIN e l'aminoglicoside devono essere ricostituiti e diluiti separatamente.

Nelle circostanze in cui è raccomandata la co-somministrazione, TAZOCIN è compatibile per la co-somministrazione simultanea tramite infusione con un deflussore a Y solo con i seguenti aminoglicosidi, alle seguenti condizioni:

Aminoglicoside	TAZOCIN dose	TAZOCIN volume di diluente (ml)	Intervallo di concentrazione dell'aminoglicoside* (mg/ml)	Diluenti accettabili
Amikacina	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	1,75 – 7,5	sodio cloruro allo 0,9% o glucosio al 5%
Gentamicina	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	0,7 – 3,32	sodio cloruro allo 0,9% o glucosio al 5%

* La dose di aminoglicoside deve essere basata sul peso del paziente, sullo stato dell'infezione (grave o potenzialmente letale) e sulla funzione renale (clearance della creatinina).

La compatibilità di TAZOCIN con altri aminoglicosidi non è stata stabilita. Solo la concentrazione e i diluenti per amikacina e gentamicina con la dose di TAZOCIN riportata nella tabella precedente sono stati stabiliti come compatibili per la co-somministrazione per infusione tramite un deflussore a Y. La co-somministrazione simultanea tramite un deflussore a Y con modalità diverse da quelle sopra riportate può comportare l'inattivazione dell'aminoglicoside da parte di TAZOCIN.