

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

*TEXTAZO 2g + 0,25g/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare*  
*TEXTAZO 4g + 0,5 g polvere per soluzione per infusione*

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

Ogni flaconcino di Textazo 2g / 0,25 g contiene 4,70 mmol (108 mg) di sodio.

*TEXTAZO 4 g + 0,5 g polvere per soluzione per infusione*

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

Ogni flaconcino di Textazo 4g / 0,5 g contiene 9,40 mmol (216mg) 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 di solvente è per esclusivo uso intramuscolare).

Polvere per soluzione per infusione.

Polvere di colore bianco-biancastro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Textazo 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 (inclusi infezioni del piede diabetico)

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

Textazo 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

Textazo 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

TEXTAZO 2 g + 0,25g può essere somministrato sia per via intramuscolare che per iniezione endovenosa lenta (durata almeno 3-5 minuti) o per infusione (durata 30 min.).

La fiala di solvente con lidocaina, acclusa alla confezione di TEXTAZO 2g + 0,25g, va impiegata solo per la somministrazione intramuscolare.

TEXTAZO 4 g + 0,5g può essere somministrato soltanto per via endovenosa lenta o per infusione.

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

### *Pazienti adulti e adolescenti*

#### Infezioni

Il dosaggio abituale per adulti e ragazzi dai 12 anni in poi con funzione renale normale è di 2 g + 0,25g di piperacillina e tazobactam ogni 12 ore per via intramuscolare; per via endovenosa la posologia varia da un minimo di 2 g + 0,25g fino ad un massimo di 4 g + 0,5g di piperacillina e tazobactam somministrati ogni 6, 8 o 12 ore.

La dose abituale è 4 g di piperacillina / 0,5 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 per via endovenosa. 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:

<b>Frequenza di trattamento</b>	<b>Textazo 4 g + 0,5 g</b>
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):

<b>Clearance della</b>	<b>Textazo (Dose raccomandata)</b>
------------------------	------------------------------------

<b>creatinina (ml/min)</b>	
>40	Non è necessario alcun aggiustamento della dose
20-40	Dose massima consigliata 4g/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:

<b>Dose per peso e frequenza di trattamento</b>	<b>Indicazione / malattia</b>
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):

<b>Clearance della creatinina (ml/min)</b>	<b>Textazo (dose raccomandata)</b>
>50	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
≤50	70 mg piperacillina / 8.75 mg 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 Textazo 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**

TEXTAZO 2 g/ 0,25g può essere somministrato sia per via intramuscolare che per iniezione endovenosa lenta (durata 3-5 minuti) o per infusione endovenosa (nell'arco di 30 minuti).

La fiala di solvente con lidocaina, acclusa alla confezione di TEXTAZO 2 g/0,25g, va impiegata solo per la somministrazione intramuscolare.

TEXTAZO 4 g /0,5 g può essere somministrato soltanto per via endovenosa lenta o 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).

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 batterici idonei.

Prima di iniziare la terapia con Textazo occorre indagare attentamente eventuali precedenti reazioni di ipersensibilità alle penicilline, ad altri agenti beta-lattamici (ad es. cefalosporina, monobactam e carbapenem) e 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. E' 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.

In pazienti trattati con piperacillina / tazobactam sono state riscontrate gravi reazioni a carico della cute come la sindrome di Stevens Johnson e la necrolisi epidermica tossica (Ved. Paragrafo 4.8). Se i pazienti sviluppano rash cutaneo devono essere monitorati attentamente e se le lesioni peggiorano piperacillina / tazobactam deve essere sospeso.

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 Textazo deve essere interrotta.

La terapia con Textazo 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.

TEXTAZO 2 g + 0,25 g/4 ml: questo medicinale contiene 109 mg di sodio per flaconcino, equivalente al 5.5 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall' OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

TEXTAZO 4 g + 0,5 g: questo medicinale contiene 216 mg di sodio per flaconcino, equivalente al 10.8 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall' OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Ipokalemia 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.

#### Linfoistocitosi emofagocitica (HLH)

Sono stati segnalati casi di HLH in pazienti trattati con piperacillina/tazobactam, spesso dopo un trattamento di durata superiore a 10 giorni. L'HLH è una sindrome da attivazione immunitaria patologica potenzialmente letale, caratterizzata da segni e sintomi clinici di infiammazione sistemica eccessiva (ad es. febbre, epatosplenomegalia, ipertrigliceridemia, ipofibrinogenemia, ferritina sierica elevata, citopenie ed emofagocitosi). I pazienti che manifestano i primi segni di attivazione immunitaria patologica devono essere esaminati immediatamente. In presenza di diagnosi di HLH, il trattamento con piperacillina/tazobactam deve essere interrotto.

#### **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 le altre penicilline, la somministrazione concomitante di Probenecid e piperacillina/tazobactam produce un'emivita prolungata e una minore clearance renale sia per la piperacillina che 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 funzionalità 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 Textazo, 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 Textazo. 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 Textazo devono essere confermati da altri metodi diagnostici.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

I dati relativi all'uso di Textazo 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 Textazo 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 100) sono diarrea, vomito, nausea e rash.

Nella tabella seguente, le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi ed 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.

<b>Classificazione per sistemi ed organi</b>	<b>Comune</b> ≥1/100, <1/10	<b>Non comune</b> ≥1/1.000, <1/100	<b>Raro</b> ≥1/10.000, <1/1.000	<b>Molto Raro</b> (<1/10.000)
<b>Infezioni ed infestazioni</b>		Superinfezione da Candida		
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>		Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia	Anemia, anemia emolitica, porpora, epistassi, prolungamento del tempo di sanguinamento, eosinofilia	Agranulocitosi, pancitopenia, prolungamento del tempo tromboplastina parziale attivato, prolungamento del tempo di protrombina, positività al test di Coombs diretto, trombocitemia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>		ipersensibilità	Reazione anafilattica/anafilattoid e (incluso shock)	
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>				Ipokalemia, riduzione della glicemia, riduzione della albumina ematica, riduzione delle proteine ematiche totali

<b>Patologie del sistema nervoso</b>		Cefalea, insonnia		
<b>Patologie vascolari</b>		Ipotensione, tromboflebite, flebite	vampate	
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea, vomito, nausea	Ittero, stomatite, costipazione, dispepsia	Colite pseudo-membranosa, dolore addominale	
<b>Patologie epatobiliari</b>		Aumento della alanina amino transferasi, aumento della aspartato aminotransferasi	Epatite, aumento della bilirubina ematica, aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento della gamma-glutamilttransferasi	
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Rash, incluso rash maculopapular e	Orticaria, prurito	Eritema multiforme, dermatite bollosa, esantema	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Jonson
<b>Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo</b>			Artralgia, mialgia	
<b>Patologie renali e urinarie</b>		Aumento della creatinina ematica	Insufficienza renale, nefrite tubulo-interstiziale	Aumento dell'azotemia
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		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.

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 <https://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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico. Associazione di penicilline inclusi gli inibitori delle betalattamasi. Codice ATC: J01CR05

#### 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 alla 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 piperacillina (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

La sensibilità degli *streptococchi* è desunta dalla sensibilità alla penicillina.

La sensibilità degli *stafilococchi* è desunta dalla sensibilità all'oxocillina

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

<b>SPECIE COMUNEMENTE SENSIBILI</b>
<u>Microrganismi aerobi Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , sensibile alla meticillina <sup>f</sup> 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>Moroxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Microrganismi aerobi 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>
<b>SPECIE PER LE QUALI LA RESISTENZA ACQUISITA POTREBBE COSTITUIRE UN PROBLEMA</b>
<u>Microrganismi aerobi Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecium</i> <sup>s+</sup> <i>Streptococcus pneumonia</i> Gruppo <i>Streptococcus viridans</i> <u>Microrganismi aerobi Gram-negativi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>s</sup> <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>
<b><u>ORGANISMI INTRINSECAMENTE RESISTENTI</u></b>
<u>Microrganismi aerobi Gram-positivi</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Microrganismi aerobi Gram-negativi</u> Specie <i>Legionella</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <sup>§</sup>
<u>Altri microrganismi</u>
<i>Chlamydophilia pneumonia</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i>
<sup>§</sup> Specie che mostrano sensibilità intermedia naturale. <sup>+</sup> Specie per cui sono stati osservati elevati tassi di resistenza (superiore al 50%) in una o più aree/paesi/regioni all'interno dell'UE. <sup>£</sup> Tutti gli stafilococchi resistenti alla meticillina sono resistenti a piperacillina/tazobactam.

## 5.2 Proprietà Farmacocinetiche

### *Assorbimento*

Piperacillina e tazobactam 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 Piperacillina e tazobactam si riscontra immediatamente dopo la fine dell'infusione endovenosa e dopo 40-50 minuti dalla somministrazione intramuscolare.

Il picco delle concentrazioni di piperacillina e tazobactam, dopo una dose di 4g /0,5g, somministrata nell'arco di 30 minuti per infusione endovenosa, sono rispettivamente 298 microgrammi/ml e 34 microgrammi/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 dal 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 della 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 i volontari sani asiatici (n=9) e caucasici (n=9), trattati con dosi singole da 4g / 0,5g.

### **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 della 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

Fiala solvente: lidocaina cloridrato, acqua per preparazione iniettabile

### 6.2 Incompatibilità

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

Quando Textazo 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.

In caso di somministrazione per via intramuscolare la piperacillina/tazobactam e gli aminoglicosidi devono essere ricostituiti e somministrati separatamente in diversi siti iniettivi.

Textazo 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 Textazo non deve essere usato in soluzioni contenenti solo sodio bicarbonato.

Textazo 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 conservata in frigorifero a 2-8°C, se ricostituita con 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 a 25° C.

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

Agenzia Italiana del Farmaco

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

TEXTAZO 2g + 0,25g/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare: 1 flaconcino di vetro tipo III, con tappo di gomma bromo butilica e sigillo a strappo, contenente 2 g di piperacillina e 0,25g di tazobactam + 1 fiala di vetro di tipo I contenente 4 ml di soluzione di lidocaina allo 0.5%.

TEXTAZO 4 g + 0,5g polvere per soluzione per infusione: 1 flaconcino di vetro tipo II, con tappo di gomma bromo butilica e sigillo a strappo, contenente 4 g di piperacillina e 0,5g di tazobactam.

### 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 di colore. La soluzione deve essere utilizzata solo se limpida e priva di particolato.

#### ISTRUZIONI PER LA RICOSTITUZIONE E LA DILUIZIONE

##### A. Uso intramuscolare

Textazo 2 g + 0,25 g deve essere ricostituito con la fiala di solvente acclusa alla confezione, contenente 4 ml di soluzione di lidocaina allo 0,5%.

**La fiala di solvente con lidocaina, acclusa alla confezione, deve essere impiegata solo per la somministrazione intramuscolare.**

Non superare la dose di 2 g + 0,25 g di piperacillina/tazobactam per sito iniettivo.

##### Per una corretta ricostituzione osservare la seguente procedura

- 1) Agitare il flaconcino contenente il liofilizzato da ricostituire in modo da ottenere il distacco della polvere dal fondo del flaconcino.
- 2) Rimuovere il cappuccio di plastica con apertura rovesciabile dal flaconcino 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 flaconcino 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).

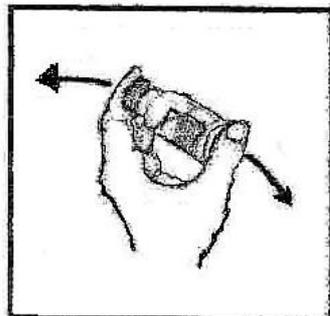


Fig. 2

- 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.

**Dopo la ricostituzione la soluzione deve essere somministrata immediatamente.**

**Le soluzioni non utilizzate vanno eliminate.**

### **B. 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).

<b>Contenuto del flaconcino</b>	<b>Volume di solvente* da aggiungere al flaconcino</b>
2 g + 0,25 g ( 2g di piperacillina e 0,25g di tazobactam)	10 ml
4 g + 0,50 g (4g di piperacillina e 0,5g 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<sup>(1)</sup>
  - Glucosio 5%
- <sup>(1)</sup> Il volume massimo raccomandato di acqua sterile per preparazioni iniettabili per ogni dose è di 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 con la somministrazione endovenosa:

- Soluzione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9% (9 mg / ml)
- glucosio 5%
- Destrano 6% in sodio cloruro allo 0,9%

### **Co-somministrazione di aminoglicosidi**

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

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

<b>Aminoglicoside</b>	<b>Textazo dose</b>	<b>Textazo volume di diluente (ml)</b>	<b>Intervallo di concentrazione dell'aminoglicoside*</b>	<b>Diluenti accettabili</b>

			(mg/ml)	
Amikacina	2g /0,25g 4g /0,5	50, 100, 150	1,75-7,5	Sodio cloruro allo 0,9% o glucosio al 5%
Gentamicina	2g /0,25g 4g /0,5	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 Textazo con altri aminoglicosidi non è stata stabilita. Solo la concentrazione e i diluenti per amikacina e gentamicina con la dose di Textazo 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 Textazo.

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**

Pharmatex Italia srl – Via S. Paolo, 1 – 20121 Milano

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

1 flaconcino di polvere + fiala solvente da 4 ml con Lidocaina AIC n 038558019

TEXTAZO 4 g + 500 mg polvere per soluzione per infusione

1 flaconcino di polvere AIC n. 038558021

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Febbraio 2015

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

.././....