

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Piperacillina e Tazobactam Sandoz 2 g/0,25 g polvere per soluzione per infusione

Piperacillina e Tazobactam Sandoz 4 g/0,5 g polvere per soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 2 g di piperacillina (come piperacillina sodica) e 0,25 g di tazobactam (come tazobactam sodico).

#### Eccipienti con effetti noti:

Ogni flaconcino contiene 4,72 mmol (109 mg) di sodio.

Ogni flaconcino o flacone contiene 4 g di piperacillina (come piperacillina sodica) e 0,5 g di tazobactam (come tazobactam sodico).

#### Eccipienti con effetti noti:

Ogni flaconcino o flacone contiene 9,44 mmol (217 mg) di sodio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.

Polvere di colore bianco-biancastro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Piperacillina e Tazobactam Sandoz è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni negli adulti e nei bambini sopra i 2 anni (vedere i 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, a una

qualsiasi delle infezioni sopra elencate.

Piperacillina e Tazobactam Sandoz può essere usato nel trattamento di pazienti neutropenici con febbre avente sospetta origine da infezioni batteriche.

### **Bambini da 2 a 12 anni di età**

- Infezioni intra-addominali complicate

Piperacillina e Tazobactam Sandoz 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 Piperacillina e Tazobactam Sandoz 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:

<b>Frequenza di trattamento</b>	<b>Piperacillina e Tazobactam Sandoz 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)

### *Pazienti con compromissione renale*

La dose endovenosa deve essere regolata in base al grado di effettivo danno renale, secondo lo schema

seguinte (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>Piperacillina e Tazobactam Sandoz (dose raccomandata)</b>
> 40	Non è necessario alcun aggiustamento della dose
20-40	Dose massima consigliata: 4 g/0,5 g ogni 8 ore
< 20	Dose massima consigliata: 4 g/0,5 g ogni 12 ore

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

#### Pazienti con compromissione epatica

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

#### Pazienti anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per gli anziani con funzionalità 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.

#### Pazienti con compromissione renale

La dose endovenosa deve essere aggiustata in base al grado di effettivo danno renale, 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>Piperacillina e Tazobactam Sandoz (dose raccomandata)</b>
> 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 di età*

La sicurezza e l'efficacia di Piperacillina e Tazobactam Sandoz nei bambini tra 0 e 2 anni di età non sono state stabilite.

Non ci sono dati disponibili derivati da studi clinici controllati.

#### **Durata del trattamento**

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

#### Modo di somministrazione

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

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

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

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi, a qualsiasi altro agente antibatterico penicillinico o ad uno degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

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

#### **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 Piperacillina e Tazobactam Sandoz 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 (anafilatliche/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.

Piperacillina/tazobactam può provocare reazioni avverse cutanee gravi, come la sindrome di Stevens Johnson, la necrolisi epidermica tossica, reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici e pustolosi esantematica acuta generalizzata (vedere il paragrafo 4.8). Se i pazienti sviluppano rash cutaneo devono essere monitorati attentamente e se le lesioni peggiorano il trattamento con 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 Piperacillina e Tazobactam Sandoz deve essere interrotta.

La terapia con Piperacillina e Tazobactam Sandoz 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 funzionalità renale compromessa.

Piperacillina e Tazobactam Sandoz 2 g/0,25 g

Questo medicinale contiene 109 mg di sodio per flaconcino, equivalente al 6% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per adulto.

Piperacillina e Tazobactam Sandoz 4 g/0,5 g

Questo medicinale contiene 217 mg di sodio per flaconcino o flacone, equivalente all'11% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per adulto.

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.

Compromissione renale

A causa della sua potenziale nefrotossicità (vedere paragrafo 4.8), piperacillina/tazobactam deve essere

utilizzato con cautela in pazienti con danno renale o in emodialisi. Le dosi per via endovenosa e gli intervalli di somministrazione devono essere aggiustati in base al grado di danno renale (vedere paragrafo 4.2).

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

L'uso concomitante di piperacillina / tazobactam e vancomicina può essere associato a un'aumentata incidenza di danno renale grave (vedere paragrafo 4.5).

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

##### **Miorilassanti non depolarizzanti**

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

##### **Anticoagulanti orali**

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

##### **Metotrexato**

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

##### **Probenecid**

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

##### **Aminoglicosidi**

La piperacillina, sia da sola che con tazobactam, non ha alterato significativamente la farmacocinetica della tobramicina nei soggetti con funzione renale normale e con lieve o moderata compromissione 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 compromissione della funzionalità renale.

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

##### **Vancomicina**

Gli studi hanno rilevato un'aumentata incidenza di danno renale grave nei pazienti trattati in concomitanza con piperacillina / tazobactam e vancomicina rispetto a vancomicina da sola (vedere paragrafo 4.4). Alcuni di questi studi hanno riportato che l'interazione è dipendente dalla dose di 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 Piperacillina e Tazobactam Sandoz, 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 stick*).

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 Piperacillina e Tazobactam Sandoz. 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 Piperacillina e Tazobactam Sandoz devono essere confermati da altri metodi diagnostici.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### **Gravidanza**

I dati relativi all'uso di Piperacillina e Tazobactam Sandoz 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 il 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 il 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 di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

La reazione avversa segnalata più comunemente è la diarrea (si verifica in 1 paziente su 10). Tra le reazioni avverse più gravi vi sono colite pseudo-membranosa e necrolisi epidermica tossica che si verificano in 1-10 pazienti su 10.000. Le frequenze per pancitopenia, shock anafilattico e sindrome di Stevens-Johnson non possono essere stimate dai dati disponibili al momento.

Nella tabella di seguito, 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.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune</b> ≥1/10	<b>Comune</b> da ≥1/100 a <1/10	<b>Non comune</b> da ≥1/1000 a <1/100	<b>Raro</b> da ≥1/10.000 a <1/1000	<b>Non nota</b> (non può essere stimata dai dati disponibili)
<b>Infezioni ed infestazioni</b>		Infezione da candida*		Coliti pseudo-membranosa	
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>		Trombocitopenia, anemia*	Leucopenia	Agranulocitosi	Pancitopenia*, neutropenia, anemia emolitica*, eosinofilia*, trombocitosi*
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>					Shock anafilattoide*, shock anafilattico*, reazione anafilattoide*, reazione anafilattica*, ipersensibilità*

<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>			Ipokaliemia		
<b>Disturbi psichiatrici</b>		Insomnia			
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		Cefalea			
<b>Patologie vascolari</b>			Ipotensione, flebite, tromboflebite, vampate		
<b>Patologie respiratorie toraciche e mediastiniche</b>				Epistassi	polmonite eosinofila
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea	Dolore addominale, vomito, nausea, costipazione, dispepsia		stomatite	
<b>Patologie epatobiliari</b>					Epatite*, ittero
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Rash, prurito	Eritema multiforme*, orticaria, rash maculopapulare*	Necrolisi epidermica tossica*	Sindrome di Stevens-Johnson*, dermatite esfoliativa, reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)*, pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)*, dermatite bollosa, porpora

<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>			Artralgia, mialgia		
<b>Patologie renali e urinarie</b>					Insufficienza renale, nefrite tubulo-interstiziale*
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		Febbre, reazione nella sede di iniezione	Brividi		
<b>Esami diagnostici</b>		Aumentata alanina aminotransferasi, aumentato aspartato aminotransferasi, ridotte proteine totali, ridotta albumina, test diretto di Coombs positivo, aumento della creatinina ematica, aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento dell'urea ematica, prolungato tempo parziale di tromboplastina attivato	Ridotto glucosio nel sangue, bilirubina aumentata, tempo di protrombina prolungato		Tempo di sanguinamento aumentato, aumento della gamma-glutamyl-transferasi

\*ADR identificate post-marketing

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <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 il paragrafo 4.4).

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico, Antibatterici beta-lattamici, Penicilline  
Associazioni di penicilline inclusi gli inibitori delle beta-lattamasi; codice ATC: J01C R05

#### Meccanismo d'azione

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

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. Tazobactam estende lo spettro antibiotico della piperacillina per comprendere molti batteri produttori di beta-lattamasi che hanno acquisito resistenza solo a piperacillina.

#### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Si ritiene che il tempo sopra la concentrazione minima inibente ( $T > MIC$ ) sia il principale determinante

farmacodinamico dell'efficacia di 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 leganti 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 a piperacillina/tazobactam, soprattutto nei batteri gram-negativi.

### Breakpoint

**Breakpoint clinici della MIC stabiliti da EUCAST per piperacillina/tazobactam (Versione 7.1, 2017-03-10)**

Patogeno	Breakpoint MIC (mg/l)	
	S ≤	R >
Enterobacteriaceae (Enterobacterales)	8 <sup>1</sup>	16 <sup>1</sup>
<i>Pseudomonas</i> spp. <sup>2</sup>	16 <sup>1</sup>	16 <sup>1</sup>
<i>Acinetobacter</i> spp.	IE	IE
<i>Stafilococchi</i> spp.	Nota <sup>3,4</sup>	Nota <sup>3,4</sup>
<i>Enterococchi</i> spp. <sup>5</sup>	Nota <sup>5</sup>	Nota <sup>5</sup>
Streptococchi gruppi A, B, C e G <sup>6</sup>	Nota <sup>7</sup>	Nota <sup>7</sup>
<i>Streptococchi pneumoniae</i>	Nota <sup>8,9</sup>	Nota <sup>8,9</sup>
Streptococchi gruppo Viridans	Nota <sup>10</sup>	Nota <sup>10</sup>
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>11</sup>	Nota <sup>12</sup>	Nota <sup>12</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Nota <sup>12</sup>	Nota <sup>12</sup>
Anaerobi Gram-positivi (eccetto <i>Clostridium difficile</i> )	8 <sup>1</sup>	16 <sup>1</sup>
Anaerobi Gram-negativi	8 <sup>1</sup>	16 <sup>1</sup>
Breakpoints PK/PD (specie non correlati)	4 <sup>1</sup>	16 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Per motivi di test di suscettibilità, la concentrazione di tazobactam è fissato a 4 mg/L.

<sup>2</sup> I breakpoints sono basati su terapia ad alto dosaggio (con o senza tazobactam, 4 g x 4).

<sup>3</sup> La maggior parte degli stafilococchi sono produttori di penicillinasi, che li rendono resistenti alla benzilpenicillina, alla fenossimetilpenicillina, all'ampicillina, all'amoxicillina, alla piperacillina e alla ticarcillina. Quando gli stafilococchi sono sensibili alla benzilpenicillina e alla cefoxitina, possono essere segnalati come suscettibili agli agenti di cui sopra. Tuttavia, l'efficacia delle formulazioni orali, in particolare la fenossimetilpenicillina, è incerta. Gli isolati che sono resistenti alla benzilpenicillina ma sensibili alla cefoxitina sono suscettibili alle combinazioni di inibitori della  $\beta$ -lattamasi, le isossazolilpenicilline (oxacillina, cloxacillina, dicloxacillina e flucloxacillina), nafcillina e molte

cefalosporine. Ad eccezione di ceftarolina e ceftobipolo, gli isolati resistenti alla cefoxitina sono resistenti a tutti gli agenti beta-lattamici.

<sup>4</sup> *S. saprophyticus* sono suscettibili a ampicillina essendo mecA-negativi e suscettibili a ampicillina, amoxicillina e piperacillina (senza o con un inibitore della beta-lattamasi).

<sup>5</sup> La suscettibilità all'ampicillina, all'amoxicillina e alla piperacillina con e senza l'inibitore della beta-lattamasi può essere dedotta dall'ampicillina.

<sup>6</sup> I gruppi di streptococchi A, B, C e G non producono beta-lattamasi. L'aggiunta di un inibitore della beta-lattamasi non aggiunge beneficio clinico.

<sup>7</sup> La suscettibilità dei gruppi di streptococchi A, B, C e G alle penicilline è dedotta dalla suscettibilità della benzilpenicillina ad eccezione della fenossimetilpenicillina e delle isossazolilpenicilline per lo streptococco gruppo B.

<sup>8</sup> I breakpoint per le penicilline diverse dalla benzilpenicillina si riferiscono solo agli isolati non-meningite. Gli isolati completamente sensibili alla benzilpenicillina (MIC  $\leq 0,06$  mg / l e / o suscettibili allo schermo del disco di oxacillina) possono essere segnalati suscettibili agli agenti beta-lattamici per i quali sono elencati i breakpoint clinici (compresi quelli con "Note").

<sup>9</sup> Suscettibilità dedotta dal MIC di ampicillina

<sup>10</sup> Per gli isolati sensibili alla benzilpenicillina, la suscettibilità può essere desunta dalla benzilpenicillina o ampicillina. Per gli isolati resistenti alla benzilpenicillina, la suscettibilità è dedotta dall'ampicillina.

<sup>11</sup> I breakpoint sono basati sulla somministrazione endovenosa.

<sup>12</sup> La suscettibilità può essere dedotta dall'amoxicillina- acido clavulanico.

"IE" indica che non ci sono prove sufficienti che l'organismo o il gruppo sia un buon bersaglio per la terapia con l'agente. Può essere riportato un MIC con un commento ma senza una classificazione S, I o R di accompagnamento.

## 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.

<b>Raggruppamento di specie pertinenti secondo la sensibilità a piperacillina/tazobactam</b>
<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>£</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>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<u>Microrganismi anaerobi Gram-positivi</u>
Specie <i>Clostridium</i>
Specie <i>Eubacterium</i>
Specie <i>Peptostreptococcus</i>
<u>Microrganismi anaerobi Gram-negativi</u>
Gruppo <i>Bacteroides fragilis</i>
Specie <i>Fusobacterium</i>
Specie <i>Porphyromonas</i>
Specie <i>Prevotella</i>
<b>SPECIE PER LE QUALI LA RESISTENZA ACQUISITA POTREBBE COSTITUIRE UN PROBLEMA</b>
<u>Microrganismi aerobi Gram-positivi</u>
<i>Enterococcus faecium</i> <sup>§,+</sup>
<i>Streptococcus pneumonia</i>
Gruppo <i>Streptococcus viridans</i>
<u>Microrganismi aerobi Gram-negativi</u>
<i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>§</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>ORGANISMI INTRINSECAMENTE RESISTENTI</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 microorganismi</u>
<i>Chlamydophilia 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

I picchi 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 fetale, aumento della mortalità della prole), 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**

Nessuno.

## 6.2 Incompatibilità

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

Questo prodotto medicinale non deve essere miscelato o co-somministrato con alcun aminoglicoside. La miscelazione di antibiotici beta-lattamici con un aminoglicoside *in vitro* può provocare una sostanziale inattivazione dell'aminoglicoside.

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

Piperacillina/tazobactam deve essere somministrato attraverso una linea di infusione separata da quella di qualsiasi altro farmaco, a meno che non ne sia stata provata la compatibilità.

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

La soluzione di Ringer lattato (soluzione di Hartmann) non è compatibile con piperacillina/tazobactam.

Piperacillina/tazobactam non deve essere aggiunto a emoderivati o albumine idrolisate.

## 6.3 Periodo di validità

### Prima dell'apertura:

2 anni.

### Dopo la ricostituzione (e diluizione):

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a 20-25°C e per 48 ore a 2-8°C.

Da un punto di vista microbiologico, una volta aperto il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non utilizzato 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 24 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

### Flaconcino non aperto:

Questo prodotto medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo ricostituzione e diluizione del medicinale, vedere il paragrafo 6.3.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

2 g/0,25 g

Flaconcino di vetro di tipo III da 30 ml, con tappo di gomma butilica alogenata e sigillo in alluminio con protezione a strappo.

Dimensioni delle confezioni: 1, 5, 10, 12 e 50 flaconcini.

4 g/0,5 g

Flaconcino di vetro di tipo II da 100 ml, con tappo di gomma butilica alogenata e sigillo in alluminio con protezione a strappo.

Flaconcino di vetro di tipo II da 50 ml, con tappo di gomma butilica alogenata e sigillo in alluminio con protezione a strappo.

Dimensioni delle confezioni: 1, 5, 10, 12 e 50 flaconcini.

Flaconcino di vetro di tipo III da 50 ml, con tappo di gomma butilica alogenata e sigillo in alluminio con protezione a strappo.

Flaconcino di vetro di tipo II da 50 ml, con tappo di gomma butilica alogenata e sigillo in alluminio con protezione a strappo.

Dimensioni delle confezioni: 1, 5, 10, 12 e 50 flaconcini.

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/flacone con il volume di solvente indicato nella tabella seguente, utilizzando uno dei solventi compatibili per la ricostituzione. Agitare con movimento rotatorio fino alla dissoluzione. Quando si agita con movimento rotatorio costante, la ricostituzione avviene in genere entro 3 minuti (per i dettagli sulla manipolazione, vedere sotto).

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

\* Solventi compatibili per la ricostituzione:

- acqua per preparazioni iniettabili
- soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) in acqua per preparazioni iniettabili
- soluzione di glucosio 50 mg/ml (5%) in acqua per preparazioni iniettabili
- soluzione di glucosio 50 mg/ml (5%) in soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%)

La soluzione ricostituita deve essere prelevata dal flaconcino/flacone con una siringa. Una volta

ricostituito secondo le istruzioni, il contenuto del flaconcino/flacone 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 di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) in acqua per preparazioni iniettabili;
- soluzione di glucosio 50 mg/ml (5%) in acqua per preparazioni iniettabili;
- soluzione di destrano (40 gradi) 60 mg/ml (6%) in soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%).

Per le incompatibilità, vedere il paragrafo 6.2.

Il medicinale non utilizzato e 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**

Sandoz S.p.A. – Largo U. Boccioni, 1 – 21040 Origgio (VA)  
Italia

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

- 2 g/250 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione 1 flaconcino in vetro da 30 ml AIC n. 038717017
- 2 g/250 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione 5 flaconcini in vetro da 30 ml AIC n. 038717029
- 2 g/250 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione 10 flaconcini in vetro da 30 ml AIC n. 038717031
- 2 g/250 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione 12 flaconcini in vetro da 30 ml AIC n. 038717043
- 2 g/250 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione 50 flaconcini in vetro da 30 ml AIC n. 038717056
- 4 g/500 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione 1 flacone in vetro da 100 ml AIC n. 038717068
- 4 g/500 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione 5 flaconi in vetro da 100 ml AIC n. 038717070
- 4 g/500 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione 10 flaconi in vetro da 100 ml AIC n. 038717082
- 4 g/500 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione 12 flaconi in vetro da 100 ml AIC n. 038717094
- 4 g/500 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione 50 flaconi in vetro da 100 ml AIC n. 038717106
- 4 g/500 mg polvere per soluzione per infusione 1 flaconcino in vetro da 50 ml AIC n. 038717118
- 4 g/500 mg polvere per soluzione per infusione 5 flaconcini in vetro da 50 ml AIC n. 038717120
- 4 g/500 mg polvere per soluzione per infusione 10 flaconcini in vetro da 50 ml AIC n. 038717132
- 4 g/500 mg polvere per soluzione per infusione 12 flaconcini in vetro da 50 ml AIC n. 038717144

4 g/500 mg polvere per soluzione per infusione 50 flaconcini in vetro da 50 ml AIC n. 038717157

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

Data di prima autorizzazione: 07/05/2009

Data di ultimo rinnovo: 16/08/2017

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco