

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Piperacillina e Tazobactam Sandoz GmbH 2 g/0,25 g polvere per soluzione iniettabile o per infusione  
Piperacillina e Tazobactam Sandoz GmbH 4 g/0,5 g polvere per soluzione iniettabile o per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene una quantità di piperacillina sodica equivalente a 2 g di piperacillina e una quantità di tazobactam sodico equivalente a 0,25 g di tazobactam.

Ogni flaconcino di polvere per soluzione iniettabile/per infusione contiene 4,7 mmol (108 mg) di sodio.

Ogni flacone contiene una quantità di piperacillina sodica equivalente a 4 g di piperacillina e una quantità di tazobactam sodico equivalente a 0,5 g di tazobactam.

Ogni flacone di polvere per soluzione iniettabile/per infusione contiene 9,4 mmol (216 mg) di sodio.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile o per infusione.

Polvere di colore da bianco a bianco-avorio.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Piperacillina e Tazobactam Sandoz GmbH è indicato per il trattamento di infezioni batteriche sistemiche e/o locali di grado da moderato a grave nelle quali sia stata sospettata o identificata la presenza di batteri che producono beta-lattamasi. Le suddette infezioni possono essere le seguenti:

##### Adulti/adolescenti e anziani

- polmonite nosocomiale;
- infezioni complicate del tratto urinario (compresa pielonefrite);
- infezioni intraddominali;
- infezioni della pelle e dei tessuti molli;
- infezioni batteriche nei pazienti neutropenici.

##### Bambini (da 2 a 12 anni)

Infezioni batteriche nei bambini neutropenici.

È necessario considerare l'opportunità di ricorrere a una guida ufficiale sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Piperacillina e Tazobactam Sandoz GmbH può essere somministrato mediante iniezione endovenosa lenta (per un periodo di almeno 3-5 minuti) o infusione endovenosa lenta (20-30 minuti).

Per le istruzioni di ricostituzione vedere i paragrafi 6.2 e 6.6.

In genere il trattamento di infezioni miste causate da organismi sensibili a piperacillina e da organismi produttori di beta-lattamasi sensibili all'associazione piperacillina/tazobactam non richiede l'aggiunta di un altro antibiotico.

Nei pazienti con polmonite nosocomiale e per le infezioni nei pazienti neutropenici l'associazione piperacillina/tazobactam può essere utilizzata in combinazione con un aminoglicoside. Se si rende necessario l'uso concomitante di un aminoglicoside, sia la piperacillina/tazobactam sia l'aminoglicoside devono essere usati a pieni dosaggi terapeutici.

I pazienti neutropenici con segni di infezione (per esempio febbre) devono ricevere immediatamente la terapia antibiotica empirica, prima che siano disponibili i risultati dei test di laboratorio.

#### Adulti e bambini sopra i 12 anni con funzionalità renale normale

Negli adulti e nei bambini sopra i 12 anni il dosaggio abituale è 4,5 g di Piperacillina e Tazobactam Sandoz GmbH (4 g di piperacillina/500 mg di tazobactam) ogni 8 ore.

La dose massima giornaliera complessiva di Piperacillina e Tazobactam Sandoz GmbH dipende dalla gravità e dalla localizzazione dell'infezione e può variare da 2,25 g (2 g piperacillina /250 mg tazobactam) a 4,5 g (4 g piperacillina /500 mg tazobactam), somministrata ogni 6 o 8 ore.

In caso di neutropenia la dose raccomandata è 4,5 g di Piperacillina e Tazobactam Sandoz GmbH (4 g di piperacillina/500 mg di tazobactam) somministrata ogni 6 ore in combinazione con un aminoglicoside.

#### Pazienti anziani con funzionalità renale normale

Piperacillina e Tazobactam Sandoz GmbH può essere usato allo stesso dosaggio degli adulti, a eccezione dei casi di compromissione renale (vedere sotto).

#### Insufficienza renale negli adulti, negli anziani e nei bambini (sopra i 40 kg) che ricevono il dosaggio per adulti

Nei pazienti con insufficienza renale la dose endovenosa deve essere aggiustata in base alla gravità della compromissione renale stessa. Le dosi giornaliere suggerite sono le seguenti:

Clearance della creatinina (ml/min)	Dosaggio raccomandato di piperacillina/tazobactam	
	Totale	Dosi divise
20 - 80	12/1,5 g/die	4000/500 mg ogni 8 ore
<20	8/1 g/die	4000/500 mg ogni 12 ore

Nei pazienti in emodialisi, la massima dose giornaliera è piperacillina/tazobactam 8 g/1 g. Inoltre, poiché 4 ore di emodialisi rimuovono dal 30 al 50% di piperacillina, dopo ogni sessione di dialisi deve essere somministrata una dose supplementare di 2 g/250 mg di piperacillina/tazobactam.

Nei pazienti con insufficienza renale ed epatica, la determinazione dei livelli sierici di Piperacillina e Tazobactam Sandoz GmbH fornirà ulteriori indicazioni per l'aggiustamento della posologia.

#### Bambini tra i 2 e i 12 anni di età con funzionalità renale normale

Piperacillina e Tazobactam Sandoz GmbH è raccomandato solo per il trattamento dei bambini neutropenici.

#### *Neutropenia*

Per i bambini di peso inferiore a 40 kg il dosaggio deve essere aggiustato a 90 mg/kg (80 mg piperacillina / 10 mg tazobactam), somministrati ogni 6 ore, in combinazione con un aminoglicoside, non superando i 4,5 g (4 g piperacillina /500 mg tazobactam) ogni 6 ore.

#### Insufficienza renale nei bambini tra i 2 e i 12 anni (o di peso inferiore a 40 kg)

**Nei bambini con insufficienza renale la dose endovenosa deve essere aggiustata in base alla gravità della compromissione renale stessa, come segue:**

Clearance della creatinina (ml/min)	Dosaggio raccomandato di piperacillina/tazobactam	Frequenza	Dose massima giornaliera
-------------------------------------	---	-----------	--------------------------

>40	Non è necessario alcun aggiustamento di dosaggio		
20-39	90 mg (piperacillina/tazobactam 80/10 mg)/kg	ogni 8 ore	12/1,5 g/giorno
<20	90mg (piperacillina/tazobactam 80/10 mg)/kg	ogni 12 ore	8/1 g/giorno

Nei bambini di peso inferiore a 50 kg in emodialisi la dose raccomandata è 45 mg (40 mg piperacillina /5 mg tazobactam)/kg ogni 8 ore.

Questi aggiustamenti di dosaggio sono solo indicativi. Ogni paziente deve essere attentamente monitorato per eventuali segni di tossicità da farmaco. La dose del farmaco e l'intervallo devono essere adattati di conseguenza.

#### Bambini di età inferiore ai 2 anni

L'uso di Piperacillina e Tazobactam Sandoz GmbH non è raccomandata nei bambini di età inferiore ai 2 anni, a causa di insufficienti dati sulla sicurezza.

#### Insufficienza epatica

Non è necessario alcun aggiustamento posologico.

#### Durata della terapia

La durata della terapia dipende dalla gravità dell'infezione e dai progressi clinici e batteriologici del paziente.

Nelle infezioni acute il trattamento con Piperacillina e Tazobactam Sandoz GmbH deve essere continuato per altre 48 ore dopo la scomparsa dei sintomi clinici o della febbre.

### **4.3 Controindicazioni**

Pazienti con un'anamnesi di ipersensibilità ai principi attivi, ad altri beta-lattami (per esempio penicillina e cefalosporine) o a qualsiasi altro inibitore delle beta-lattamasi.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Avvertenze

Nei pazienti sottoposti a terapia con penicilline (inclusa l'associazione piperacillina/tazobactam) sono state riportate reazioni gravi e talvolta fatali di ipersensibilità (anafilattica/anafilattoide, compreso shock). Queste reazioni si manifestano con maggiori probabilità nelle persone con un'anamnesi di sensibilità agli allergeni multipli.

Sono stati riportati casi di pazienti con un'anamnesi di ipersensibilità alla penicillina che hanno sperimentato reazioni gravi quando sono stati trattati con una cefalosporina. Se in corso di terapia con l'associazione piperacillina/tazobactam si verifica una reazione allergica, l'antibiotico deve essere interrotto. Gravi reazioni di ipersensibilità possono richiedere la somministrazione di adrenalina e altre misure di emergenza.

Prima di iniziare la terapia con l'associazione piperacillina/tazobactam deve essere effettuata un'accurata indagine diagnostica relativa a eventuali precedenti reazioni di ipersensibilità a penicilline, cefalosporine e altri allergeni.

In caso di diarrea grave e persistente, deve essere presa in considerazione la possibilità di una colite pseudomembranosa antibiotico-indotta potenzialmente fatale. L'insorgenza dei sintomi della colite pseudomembranosa può verificarsi durante o dopo il trattamento antibatterico. Pertanto in tali casi l'associazione piperacillina/tazobactam deve essere interrotta immediatamente e deve essere iniziata una terapia adeguata.

### Precauzioni

Possono insorgere neutropenia e leucopenia, in particolare durante un trattamento prolungato. Pertanto, deve essere eseguita una periodica valutazione della conta plasmatica.

Durante la terapia prolungata è consigliabile la valutazione periodica della funzionalità dei sistemi organici, compresi il sistema renale ed epatico.

Alcuni pazienti in terapia con antibiotici  $\beta$ -lattamici sperimentano episodi emorragici. Queste reazioni sono talvolta associate a risultati anormali nei test di coagulazione, come quelli relativi al tempo di coagulazione, all'aggregazione piastrinica e al tempo di protrombina, e si verificano con maggiore frequenza nei pazienti con insufficienza renale. Se si verificano manifestazioni emorragiche, la somministrazione dell'antibiotico deve essere sospesa e si deve istituire una terapia adeguata.

È inoltre necessario tenere in considerazione la possibilità che emergano microrganismi resistenti che possono causare superinfezioni, in particolare durante i trattamenti prolungati. Per rilevare superinfezioni importanti possono rendersi necessari *follow-up* microbiologici. In questo caso si devono adottare contromisure adeguate.

Se vengono somministrate per via endovenosa dosi più elevate di quelle raccomandate, i pazienti possono sperimentare eccitabilità neuromuscolare o convulsioni.

Questo prodotto medicinale contiene 4,7 mmol di sodio (equivalenti a 108 mg) per ogni flaconcino di polvere per soluzione iniettabile o per infusione.

Questo prodotto medicinale contiene 9,4 mmol di sodio (equivalenti a 216 mg) per ogni flacone di polvere per soluzione iniettabile o per infusione.

Questo deve essere tenuto in debita considerazione dai pazienti che osservano una dieta a contenuto di sodio controllato.

Nei pazienti con basse riserve di potassio o in quelli che stanno ricevendo in modo concomitante medicinali che possono ridurre i livelli di potassio può verificarsi ipokaliemia; in tali pazienti devono essere effettuate periodiche analisi degli elettroliti. Si possono altresì osservare modesti incrementi degli indici di funzionalità epatica.

La terapia con la piperacillina è stata associata a un aumento dell'incidenza di febbre e rash nei pazienti affetti da fibrosi cistica (vedere anche il paragrafo 4.8).

Fino a quando non sarà disponibile una maggiore esperienza, l'associazione piperacillina/tazobactam non deve essere usata nei bambini che non soffrono di neutropenia.

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

### Interazioni con il probenecid

La somministrazione concomitante del probenecid e della piperacillina/tazobactam ha determinato un prolungamento dell'emivita e una diminuzione della clearance renale sia per piperacillina sia per tazobactam. Tuttavia le concentrazioni plasmatiche di picco di entrambi i farmaci sono risultate inalterate.

### Interazioni con gli antibiotici

Negli adulti sani e con una funzionalità renale normale non sono state osservate interazioni farmacocinetiche avverse clinicamente rilevanti con tobramicina o vancomicina.

In seguito all'uso dell'associazione piperacillina/tazobactam, nei pazienti con grave disfunzione renale è aumentata la clearance della tobramicina e della gentamicina. In questi pazienti la combinazione della piperacillina/tazobactam con la tobramicina e la gentamicina è stata esclusa.

Per informazioni relative alla somministrazione della piperacillina/tazobactam con gli aminoglicosidi, vedere il paragrafo 6.2.

#### Interazioni con gli anticoagulanti

Durante la somministrazione concomitante di eparina, anticoagulanti orali o altri agenti che possono influire sulla coagulazione del sangue (compresa la funzione trombocitica), i test di coagulazione devono essere effettuati con maggiore frequenza e i relativi parametri devono essere monitorati regolarmente.

#### Interazioni con il vecuronio

La piperacillina, quando utilizzata contemporaneamente con il vecuronio, è stata coinvolta nel prolungamento del blocco neuromuscolare indotto dal vecuronio. A causa del loro meccanismo d'azione simile, si prevede che il blocco neuromuscolare prodotto da uno qualsiasi dei rilassanti muscolari non depolarizzanti possa essere prolungato in presenza di piperacillina. Questo deve essere tenuto in debita considerazione quando l'associazione piperacillina/tazobactam viene usata a livello peri-operatorio.

#### Interazioni con il metotressato

La piperacillina può ridurre l'escrezione del metotressato; nei pazienti in terapia con il metotressato i livelli sierici del metotressato devono pertanto essere monitorati.

#### Interazioni con esami di laboratorio

La somministrazione dell'associazione piperacillina/tazobactam può determinare una reazione di falsa positività per il glucosio nelle urine, quando viene utilizzato un metodo di riduzione con rame. Si raccomanda l'utilizzo di test del glucosio basati sulla reazione enzimatica della glucosio-ossidasi.

Sono stati riportati dei risultati positivi utilizzando il test Platelia *Aspergillus* EIA della Bio-Rad Laboratories in pazienti trattati con l'associazione piperacillina/tazobactam iniettabile che in seguito sono stati trovati privi di infezioni da *Aspergillus*. Con il test Platelia *Aspergillus* EIA della Bio-Rad Laboratories sono state riportate anche reazioni crociate di polisaccaridi non-*Aspergillus* e polifuranosi; i risultati positivi nei pazienti che ricevono l'associazione piperacillina/tazobactam devono pertanto essere interpretati con cautela e confermati da altri test diagnostici.

### **4.6 Gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non sono disponibili studi adeguati e ben controllati sull'uso combinato della piperacillina/tazobactam né su quello della piperacillina e del tazobactam da soli nelle donne in gravidanza. Alcuni studi sugli animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). La piperacillina e il tazobactam attraversano la placenta. L'associazione piperacillina/tazobactam deve essere usata durante la gravidanza solo se espressamente indicato.

#### Allattamento

La piperacillina viene escreta in basse concentrazioni nel latte materno. Le concentrazioni del tazobactam nel latte materno umano non sono state studiate; gli effetti sul lattante non sono noti. Le donne che allattano al seno devono essere trattate solo se espressamente indicato. Nell'infante possono manifestarsi diarrea e infezioni fungine delle membrane mucose, nonché sensibilizzazione.

### **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.

Tuttavia possono manifestarsi effetti indesiderati (vedere anche il paragrafo 4.8), che possono compromettere la capacità di guidare veicoli e usare macchinari

### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati vengono elencati, in base alla frequenza, come segue: molto comuni ( $\geq 1/10$ ); comuni (da  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ); non comuni (da  $\geq 1/1000$  a  $\leq 1/100$ ); rari (da  $\geq 1/10.000$  a  $\leq 1/1000$ ); molto rari ( $\leq 1/10.000$ ); frequenza sconosciuta (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

Le reazioni avverse più comuni riportate sono diarrea, nausea, vomito e rash, le quali hanno frequenza  $\geq 1\%$  ma  $\leq 10\%$ .

<b>Classe sistemica degli organi</b>	<b>Comuni (&gt;1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Non comuni (&gt;1/1000, &lt;1/100)</b>	<b>Rari (&gt;1/10.000, &lt;1/1000)</b>	<b>Molto rari (&lt;1/10.000), compresi i casi isolati</b>
<b>Infezioni e infestazioni</b>		Superinfezione da Candida		
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>		Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia	Anemia, manifestazioni emorragiche (compresi porpora, epistassi, prolungamento dei tempi di sanguinamento) eosinofilia, anemia emolitica	Agranulocitosi, positività nel test di Coombs diretto, pancitopenia, prolungamento del tempo di tromboplastina parziale, prolungamento del tempo di protrombina, trombocitosi
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>		Reazioni di ipersensibilità	Reazioni anafilattiche/anafilattoidi (compreso shock)	
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>				Ipoalbuminemia, ipoglicemia, ipoproteinemia, ipokalemia
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		mal di testa, insonnia	Debolezza muscolare, allucinazioni, convulsioni	
<b>Patologie vascolari</b>		Ipotensione, flebite, tromboflebite	Vampate	
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea, nausea, vomito	Stipsi, dispepsia, itterizia, stomatite	Dolori addominali, colite pseudomembranosa, secchezza delle fauci	
<b>Patologie epatobiliari</b>		Aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi	Aumento della bilirubina, aumento della fosfatasi alcalina e della gamma-glutamilttransferasi, epatite	
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Rash, compreso rash maculopapulare	Prurito, orticaria, eritema	Dermatosi bollosa, eritema multiforme, aumento della sudorazione, esantema, eczema	Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica
<b>Patologie del sistema</b>			Artralgia, mialgia	

<b>muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>				
<b>Patologie renali e urinarie</b>		Aumento della creatinina sierica	Nefrite interstiziale, insufficienza renale	Aumento dei livelli di azoto ureico nel sangue
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		Febbre, reazioni nel sito di iniezione	Rigidità, stanchezza, edema	

La somministrazione di dosi elevate di beta-lattami, in particolare nei pazienti con insufficienza renale, può provocare encefalopatie (fluttuazione della coscienza, mioclono e convulsioni).

La terapia con la piperacillina è stata associata a un aumento dell'incidenza di febbre e rash cutaneo nei pazienti affetti da fibrosi cistica.

#### 4.9 Sovradosaggio

##### Sintomi

Nella fase post-marketing sono stati segnalati casi di sovradosaggio con l'associazione piperacillina/tazobactam. La maggioranza di questi eventi, che comprendevano episodi di nausea, vomito e diarrea, è stata riportata anche ai dosaggi abitualmente raccomandati. In caso di somministrazione per via endovenosa di dosaggi superiori a quelli raccomandati i pazienti possono sperimentare eccitabilità neuromuscolare o convulsioni (in particolare in presenza di insufficienza renale).

##### Trattamento dell'intossicazione

In caso di sovradosaggio il trattamento con l'associazione piperacillina/tazobactam deve essere sospeso.

Non esiste alcun antidoto specifico noto.

Il trattamento deve essere sintomatico e di sostegno, in funzione delle condizioni cliniche del paziente. In caso di emergenza sono indicate tutte le necessarie contromisure mediche intensive, come nel caso di piperacillina.

Eccessive concentrazioni sieriche di piperacillina o di tazobactam possono essere ridotte mediante emodialisi (per maggiori dettagli vedere il paragrafo 5.2).

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: associazioni di penicilline, inclusi inibitori delle beta-lattamasi.

Codice ATC: J01CR05.

##### Meccanismo di azione

La piperacillina, una penicillina semisintetica ad ampio spettro attiva contro molti batteri aerobi e anaerobi Gram-positivi e Gram-negativi, esercita la sua attività battericida mediante inibizione del setto e della sintesi della parete cellulare. Il tazobactam, un sulfone dell'acido triazolimetil penicillanico, è un potente inibitore di molte beta-lattamasi, in particolare gli enzimi mediati da plasmide che provocano comunemente resistenza alle penicilline e alle cefalosporine, comprese le cefalosporine di terza generazione. La presenza del tazobactam nella formulazione piperacillina/tazobactam migliora ed estende lo spettro antibiotico della piperacillina fino a includere molte beta-lattamasi che producono batteri a essa normalmente resistenti e altri

antibiotici beta-lattamici. L'associazione piperacillina/tazobactam combina in tal modo le proprietà di un antibiotico ad ampio spettro e di un inibitore delle beta-lattamasi.

#### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Analogamente ad altri agenti antimicrobici beta-lattamici, è stato dimostrato che il tempo in cui la concentrazione plasmatica di piperacillina supera la MIC ( $\%T > MIC$ ) dell'organismo infettante è il miglior indice di efficacia.

#### Meccanismo di resistenza

La presenza di tazobactam amplia lo spettro di attività di piperacillina fino a includere microrganismi che altrimenti, a causa della formazione delle beta-lattamasi, sono resistenti a piperacillina e ad altri antibiotici beta-lattamici.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che la capacità di tazobactam di indurre beta-lattamasi di tipo I è insignificante per quanto riguarda i batteri Gram-negativi.

Studi *in vitro* hanno dimostrato un effetto sinergico dell'associazione piperacillina/tazobactam e degli aminoglicosidi nei confronti di *Pseudomonas aeruginosa* e di altri batteri, compresi i ceppi che producono beta-lattamasi.

#### Breakpoint

I breakpoint di concentrazione minima inibente (MIC), che distinguono organismi sensibili, intermedi o resistenti, sono stati definiti come segue:

Breakpoint MIC clinici EUCAST 2008 (versione 1.2):

Al fine di poter misurare la sensibilità, la concentrazione di tazobactam è stata fissata a 4 mg/l

Patogeno	Breakpoint relativi alle specie (S</R>)
Enterobacteriaceae	8/16
Pseudomonas	16/16
Anaerobi Gram-negativi e Gram-positivi	8/16
Breakpoint non relativi alle specie	4/16

*La sensibilità degli streptococchi viene dedotta dalla sensibilità alla penicillina.*

*La sensibilità degli stafilococchi viene dedotta dalla sensibilità alla oxacillina.*

#### Sensibilità

La prevalenza di resistenza acquisita può variare geograficamente e con il tempo per le specie selezionate ed è pertanto consigliabile acquisire informazioni locali sulla resistenza, in particolare quando si trattano infezioni gravi. Se necessario, è bene ricorrere al parere di esperti ogni volta che la prevalenza locale della resistenza è tale da rendere opinabile l'utilità dell'agente, almeno in alcuni tipi di infezione.

---

#### **Specie comunemente sensibili**

##### Microrganismi Aerobi, Gram-positivi:

*Enterococcus faecalis*

*Listeria monocytogenes*

*Staphylococcus aureus* (sensibile alla meticillina)

Stafilococchi coagulasi-negativi (sensibili alla meticillina)

*Streptococcus agalctiae*

*Streptococcus pneumoniae*\* (sensibile alla penicillina)

*Streptococcus pyogenes*\* e altri streptococchi beta-emolitici

---

##### Microrganismi Aerobi, Gram-negativi:

*Citrobacter koseri*

*Haemophilus influenzae*\*

---



---

Haemophilus spp.  
*Moraxella catarrhalis*  
*Proteus mirabilis*

---

Microorganismi Anaerobi, Gram-positivi:

Clostridium spp.  
Eubacterium spp.  
Peptococcus spp.  
Peptostreptococcus spp.

Microorganismi Anaerobi, Gram-negativi:

*Bacteroides fragilis*\*  
Gruppo dei *Bacteroides fragilis*  
Fusobacterium spp.  
Porphyromonas spp.  
Prevotella spp.\*

---

**Specie per le quali la resistenza può essere problematica**

---

Microorganismi Aerobi, Gram-positivi:

*Enterococcus avium*<sup>§</sup>  
*Enterococcus faecium*<sup>+ §</sup>  
*Propionibacterium acnes*<sup>§</sup>  
*Streptococcus pneumoniae*\* (sensibilità intermedia alla penicillina)  
*Viridans streptococci*

Microorganismi Aerobi, Gram-negativi:

Acinetobacter spp.<sup>+ §</sup>  
*Burkholderia cepacia*  
*Citrobacter freundii*  
Enterobacter spp.  
*Escherichia coli*\*  
Klebsiella spp.  
*Proteus*, di indole positiva  
*Pseudomonas aeruginosa*\*  
Pseudomonas spp.\*  
*Pseudomonas stutzeri*<sup>§</sup>  
Serratia spp.

Microorganismi Anaerobi, Gram-negativi:

*Bacteroides* spp.\*

---

**Organismi resistenti intrinsecamente**

Microorganismi Aerobi, Gram-positivi:

*Corynebacterium jeikeium*  
*Staphylococcus aureus* (resistente alla meticillina)  
Stafilococchi coagulasi-negativi (resistenti alla meticillina)  
*Streptococcus pneumoniae* (resistente alla penicillina)

Microorganismi Aerobi Gram-negativi:

Legionella spp.  
*Stenotrophomonas maltophilia*<sup>+ §</sup>

---

\* l'efficacia clinica è stata dimostrata nelle indicazioni registrate

§ specie che mostrano una sensibilità intermedia naturale

+ specie per le quali sono stati osservati elevati tassi di resistenza (oltre il 50%) in una o più aree/nazioni/regioni all'interno dell'Unione Europea.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

## **Distribuzione**

I picchi delle concentrazioni plasmatiche della piperacillina e del tazobactam vengono raggiunti subito dopo il completamento di un'infusione o di un'iniezione endovenosa.

I livelli plasmatici della piperacillina prodotti quando questa viene somministrata con il tazobactam sono simili a quelli ottenuti quando vengono somministrate dosi equivalenti di piperacillina da sola.

Con l'aumentare della dose oltre l'intervallo di dosaggio compreso tra piperacillina/tazobactam 2.000/250 mg e piperacillina/tazobactam 4.000/500 mg si verifica un maggior aumento proporzionale (circa il 28%) dei livelli plasmatici della piperacillina e del tazobactam.

Sia la piperacillina sia il tazobactam si legano alle proteine plasmatiche per il 20-30%. Il legame proteico della piperacillina e del tazobactam non è influenzato dalla presenza dell'altro composto. Il legame proteico del metabolita del tazobactam è trascurabile.

L'associazione piperacillina/tazobactam è ampiamente distribuita nei tessuti e fluidi corporei, compresi mucosa intestinale, cistifellea, polmoni, bile e ossa.

## **Biotrasformazione**

La piperacillina viene metabolizzata nel metabolita minore desetil-piperacillina, microbiologicamente attivo. Il tazobactam si trasforma in un singolo metabolita, che è stato riscontrato essere microbiologicamente inattivo.

## **Eliminazione**

La piperacillina e il tazobactam vengono eliminati attraverso i reni mediante filtrazione glomerulare e secrezione tubulare.

La piperacillina viene rapidamente escreta in forma immodificata, con il 68% della dose somministrata che compare nelle urine. Il tazobactam e il suo metabolita vengono eliminati principalmente per escrezione renale, con il 80% della dose somministrata che appare in forma immodificata e il resto come singolo metabolita. La piperacillina, il tazobactam e il desetil-piperacillina vengono secreti anche nella bile.

In seguito alla somministrazione di dosi singole o multiple dell'associazione piperacillina/tazobactam a soggetti sani, l'emivita plasmatica della piperacillina e del tazobactam è variata da 0,7 a 1,2 ore e non è stata influenzata né dalla dose né dalla durata dell'infusione. Le emivite di eliminazione della piperacillina e del tazobactam sono aumentate con la diminuzione della clearance renale.

Non si sono verificati cambiamenti significativi nella farmacocinetica della piperacillina a causa del tazobactam. La piperacillina sembra ridurre il tasso di eliminazione del tazobactam.

## **Compromissione della funzionalità renale**

La piperacillina e il tazobactam sono emodializzabili: vengono filtrati per il 31% (piperacillina) e il 39% (tazobactam). Durante la dialisi peritoneale rispettivamente il 5 e il 12% delle dosi somministrate della piperacillina e del tazobactam vengono rinvenuti nel liquido di dialisi. I pazienti in trattamento con dialisi peritoneale ambulatoriale cronica devono ricevere le stesse dosi dei pazienti non dializzati con grave insufficienza renale.

## **Compromissione della funzionalità epatica**

Nei pazienti con insufficienza epatica le concentrazioni plasmatiche della piperacillina e del tazobactam sono prolungate. Rispetto ai pazienti sani, nei pazienti con cirrosi epatica le emivite della piperacillina e del tazobactam aumentano rispettivamente di circa il 25 e il 18%. Tuttavia nei pazienti con insufficienza epatica non è necessario alcun aggiustamento posologico.

## **Pazienti pediatrici**

La farmacocinetica dell'associazione piperacillina/tazobactam è stata studiata nei bambini con infezioni intra-addominali e altri tipi di infezione.

In ciascun gruppo di età la frazione renale di eliminazione della piperacillina e del tazobactam è stata rispettivamente pari a circa il 70 e l'80%, come negli adulti.

Parametri farmacocinetici medi dell'associazione piperacillina/tazobactam nei pazienti pediatrici di diversi gruppi di età.

Gruppo di età	Piperacillina		Tazobactam	
	Emivita (ore)	Clearance (ml/min/kg)	Emivita (ore)	Clearance (ml/min/kg)
2-5 anni	0,7	5,5	0,8	5,5
6-12 anni	0,7	5,9	0,9	6,2

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici 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 carcinogenesi con l'associazione piperacillina/tazobactam.

Uno studio di fertilità con l'associazione piperacillina/tazobactam ha dimostrato una diminuzione delle dimensioni delle figliate e un aumento del numero di feti affetti da ossificazione ritardata e da variazioni nel numero delle costole in seguito a somministrazione intraperitoneale nei ratti. La fertilità della generazione F1 e lo sviluppo embrionale della generazione F2 non sono stati compromessi. Uno studio di teratogenicità nei ratti non ha mostrato effetti teratogeni dopo somministrazione per via endovenosa. Nel ratto a dosi tossiche materne sono stati osservati effetti sullo sviluppo embrionale. In seguito a somministrazione intraperitoneale nel ratto lo sviluppo peri/post-natale è risultato compromesso (riduzione del peso fetale, aumento della mortalità della prole, aumento del numero di parti di feti morti), in concomitanza con tossicità materna.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Nessuno.

### 6.2 Incompatibilità

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

Ogni volta che l'associazione piperacillina/tazobactam viene usata in concomitanza con un altro antibiotico (per esempio aminoglicosidi), i farmaci devono essere somministrati separatamente. La miscelazione dell'associazione piperacillina/tazobactam con un aminoglicoside *in vitro* può provocare la sostanziale inattivazione dell'aminoglicoside.

L'associazione piperacillina/tazobactam non deve essere miscelata con altri farmaci in una siringa o in una sacca o in un flacone per infusione, poiché la compatibilità non è stata stabilita.

Piperacillina e Tazobactam Sandoz GmbH deve essere somministrato mediante un dispositivo per infusione, separatamente da qualsiasi altro medicinale, a meno che la compatibilità non sia stata provata.

A causa dell'instabilità chimica, l'associazione piperacillina/tazobactam non deve essere utilizzata in soluzioni che contengono bicarbonato di sodio.

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

L'associazione piperacillina/tazobactam non deve essere aggiunta a prodotti derivati dal sangue o a idrolisati di albumina.

### 6.3 Periodo di validità

**Flaconcino prima dell'apertura:** 2 anni.

Flaconcino dopo la prima apertura/dopo la ricostituzione

**Dopo la ricostituzione (e la diluizione):** Piperacillina e Tazobactam Sandoz GmbH ricostituito e/o diluito deve essere usato immediatamente.

Da un punto di vista microbiologico il prodotto deve essere usato immediatamente.

La soluzione inutilizzata deve essere eliminata.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non aperto: conservare il medicinale nella confezione originale per proteggerlo dalla luce.

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Per le condizioni di conservazione del prodotto medicinale ricostituito vedere il paragrafo 6.3.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

*Piperacillina e Tazobactam Sandoz GmbH 2 g/0,25 g polvere per soluzione iniettabile o per infusione*

Flaconcini in vetro trasparente da 30 ml, con tappo in gomma butilica di colore grigio, sigillato con un cappuccio *flip-off* in PP/Al di colore viola.

Dimensione delle confezioni: 1, 5, 10, 12 e 50 flaconcini per ogni scatola.

*Piperacillina e Tazobactam Sandoz GmbH 4 g/0,5 g polvere per soluzione iniettabile o per infusione*

Flaconi in vetro trasparente da 48 ml, con tappo in gomma butilica di colore grigio, sigillato con un cappuccio *flip-off* in PP/Al di colore rosso.

Dimensione delle confezioni: 1, 5, 10, 12 e 50 flaconi per ogni scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

#### Istruzioni per la ricostituzione

#### Iniezione endovenosa

Ogni flaconcino di piperacillina/tazobactam 2 g/0,25 g deve essere ricostituito con 10 ml di uno dei seguenti diluenti. Ogni flacone di piperacillina/tazobactam 4 g/0,5 g deve essere ricostituito con 20 ml di uno dei seguenti diluenti.

- acqua per preparazioni iniettabili;
- cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) per iniezione;
- destrosio 50 mg/ml (5%) in acqua;
- destrosio 50 mg/ml (5%) in una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%).

Far ruotare fino a completa dissoluzione. Le iniezioni endovenose devono essere praticate nell'arco di almeno 3-5 minuti.

#### Infusione endovenosa

Ogni flaconcino di piperacillina/tazobactam 2 g/0,25 g deve essere ricostituito con 10 ml di uno dei diluenti di cui sopra. Ogni flacone di piperacillina/tazobactam 4 g/0,5 g deve essere ricostituito con 20 ml di uno dei diluenti di cui sopra.

La soluzione ricostituita può essere ulteriormente diluita fino a un volume totale di 50 ml o 100 ml utilizzando uno dei diluenti da ricostituzione, oppure destrano 60 mg/ml (6%) in una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%). Le infusioni endovenose devono essere praticate nell'arco di 20-30 minuti.

Per uso singolo. Eliminare eventuale soluzione non utilizzata.

La ricostituzione/diluizione deve essere effettuata in condizioni asettiche. Prima della somministrazione la soluzione ricostituita deve essere ispezionata visivamente alla ricerca di eventuali particelle e scolorimento. La soluzione deve essere utilizzata solo se è limpida e priva di particelle.

La soluzione eventualmente non utilizzata e gli eventuali materiali di scarto devono essere eliminati nel rispetto delle normative locali.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sandoz GmbH – Biochemiestrasse, 10 – 6250 Kundl (Austria)

Rappresentante per l'Italia: Sandoz SpA – Largo U. Boccioni, 1 – 21040 Origgio (VA)

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

2 g/0,25g polvere per soluzione iniettabile o per infusione 1 flaconcino in vetro da 30 ml

AIC n. 039544010/M

2 g/0,25g polvere per soluzione iniettabile o per infusione 12 flaconcini in vetro da 30 ml

AIC n. 039544022/M

4 g/0,5g polvere per soluzione iniettabile o per infusione 1 flaconcino in vetro da 48 ml

AIC n. 039544034/M

4 g/0,5g polvere per soluzione iniettabile o per infusione 12 flaconcini in vetro da 48 ml

AIC n. 039544046/M

2 g/0,25g polvere per soluzione iniettabile o per infusione 5 flaconcini in vetro da 30 ml

AIC n. 039544059/M

2 g/0,25g polvere per soluzione iniettabile o per infusione 10 flaconcini in vetro da 30 ml

AIC n. 039544061/M

4 g/0,5g polvere per soluzione iniettabile o per infusione 5 flaconcini in vetro da 48 ml

AIC n. 039544073/M

4 g/0,5g polvere per soluzione iniettabile o per infusione 10 flaconcini in vetro da 48 ml

AIC n. 039544085/M

2 g/0,25g polvere per soluzione iniettabile o per infusione 50 flaconcini in vetro da 30 ml

AIC n. 039544097/M

4 g/0,5g polvere per soluzione iniettabile o per infusione 50 flaconcini in vetro da 48 ml

AIC n. 039544109/M

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

11/06/2010

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Giugno 2010