

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Ogni flaconcino di Piperacillina e Tazobactam Stravencon 4 g / 0,5 g contiene 9,4 mmol (216 mg) di sodio.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione

Tavoletta o polvere di colore da biancastro a bianco.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

#### Adulti e adolescenti

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

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

Piperacillina e Tazobactam Stravencon 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

Piperacillina e Tazobactam Stravencon 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 Stravencon 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 Stravencon 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 creatinina (ml/min)</b>	<b>Piperacillina e Tazobactam Stravencon (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.

### 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>Piperacillina e Tazobactam Stravencon (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.

*Usa nei bambini al di sotto di 2 anni*

La sicurezza e l'efficacia di Piperacillina e Tazobactam Stravencon 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

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

Per le istruzioni sulla ricostituzione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o a qualsiasi altro agente antibatterico penicillinico.

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

Gravi reazioni cutanee, quali la sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica, sono stati riportati in pazienti in trattamento con piperacillina / tazobactam (vedere paragrafo 4.8). Se i pazienti sviluppano rash cutaneo che devono essere strettamente monitorati ed il trattamento con piperacillina / tazobactam sospeso se le lesioni peggiorano.

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 Stravencon deve essere interrotta.

La terapia con Piperacillina e Tazobactam Stravencon può provocare l'insorgenza di organismi resistenti che potrebbero causare superinfezioni.

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

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

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

Ogni flaconcino di Piperacillina e Tazobactam Stravencon 4 g / 0,5 g contiene 9,4 mmol (216 mg) di sodio. Ciò deve essere tenuto in considerazione nei pazienti che seguono una dieta con apporto di sodio controllato.

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

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

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

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

##### **Anticoagulanti orali**

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

##### **Metotrexate**

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

##### **Probenecid**

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

##### **Aminoglicosidi**

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

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

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

### **Vancomicina**

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

### **Effetti sui test di laboratorio**

I metodi non enzimatici di misurazione della glicosuria possono portare a risultati di falsa positività, come con altre penicilline. Pertanto, in caso di terapia con Piperacillina e Tazobactam Stravencon, 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 Piperacillina e Tazobactam Stravencon. 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 Stravencon devono essere confermati da altri metodi diagnostici.

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

### Gravidanza

I dati relativi all'uso di Piperacillina e Tazobactam Stravencon in donne in gravidanza non ci sono o sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità per lo sviluppo, ma nessuna evidenza di teratogenicità a dosi tossiche per la madre (vedere paragrafo 5.3).

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

### Allattamento

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

### Fertilità

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

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

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

## **4.8 Effetti indesiderati**

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

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

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune ≥1/100, &lt;1/10</b>	<b>Non comune ≥1/1.000, &lt;1/100</b>	<b>Raro ≥1/10.000, &lt;1/1.000</b>	<b>Molto raro (&lt;1/10.000)</b>
<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 di tromboplastina parziale attivato, prolungamento del tempo di protrombina, positività al test di Coombs diretto, trombocitemia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>		ipersensibilità	reazione anafilattica / anafilattoide (incluso shock)	
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>				ipokaliemia, riduzione della glicemia, riduzione dell'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 dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi	epatite, aumento della bilirubina ematica, aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento della gamma-glutamyl-transferasi	
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	rash, incluso rash maculopapulare	orticaria prurito	eritema multiforme, dermatite bollosa, esantema	necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson
<b>Patologie del sistema</b>			artralgia, mialgia	

<b>muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>				
<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 [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili)

#### 4.9 Sovradosaggio

##### Sintomi

Vi sono state segnalazioni post-marketing di sovradosaggio con piperacillina / tazobactam. La maggior parte degli eventi riportati, comprendenti nausea, vomito e diarrea, è stata segnalata anche con la dose abituale raccomandata. I pazienti possono manifestare eccitabilità neuromuscolare o convulsioni, se vengono somministrate dosi superiori a quella raccomandata per via endovenosa (in particolare in presenza di insufficienza renale).

##### Trattamento

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

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

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

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

##### Meccanismo d'azione

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

Il tazobactam, un beta-lattamico strutturalmente correlato alle penicilline, è un inibitore di molte beta-lattamasi, che causano comunemente resistenza alle penicilline e alle cefalosporine, ma non inibisce gli enzimi AmpC o le metallo beta-lattamasi. Il tazobactam estende lo spettro antibiotico

della piperacillina per comprendere molti batteri che producono beta-lattamasi che hanno acquisito resistenza solo alla piperacillina.

### Relazione farmacocinetica / farmacodinamica

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

### Meccanismo di resistenza

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

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

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

### Breakpoints

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

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

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

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

### Sensibilità

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

Raggruppamento di specie pertinenti secondo la sensibilità a piperacillina / tazobactam
<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> <i>Specie Staphylococcus, 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> <i>Specie Clostridium</i> <i>Specie 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>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>+,s</sup>
<u>Altri microorganismi</u> <i>Chlamydia pneumonia</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i>
<sup>s</sup> Specie che mostrano sensibilità intermedia naturale. <sup>+</sup> Specie per cui sono stati osservati elevati tassi di resistenza (superiori 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

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

### Distribuzione

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

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

### Biotrasformazione

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

## **Eliminazione**

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

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

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

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

## **Popolazioni speciali**

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

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

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

### *Popolazione pediatrica*

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

### *Pazienti anziani*

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

### *Razza*

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

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute e genotossicità. Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con piperacillina / tazobactam.

Uno studio sulla fertilità e sulla riproduzione generale nel ratto con somministrazione intraperitoneale di tazobactam o dell'associazione piperacillina / tazobactam ha segnalato una riduzione delle dimensioni della prole e un aumento del numero di feti con ritardo dell'ossificazione

e alterazioni delle coste, in concomitanza con tossicità materna. La fertilità della generazione F1 e lo sviluppo embrionale della generazione F2 non sono risultati compromessi.

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

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Non presenti.

### **6.2 Incompatibilità**

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

Quando Piperacillina e Tazobactam Stravencon 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.

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

Piperacillina e Tazobactam Stravencon deve essere somministrato mediante un set per infusione separatamente da qualsiasi altro farmaco, eccetto nei casi di comprovata compatibilità.

A causa dell'instabilità chimica, Piperacillina e Tazobactam Stravencon non deve essere usato in soluzioni contenenti sodio bicarbonato.

La soluzione di Ringer lattato (o la soluzione di Hartmann) non è compatibile con piperacillina e tazobactam.

Piperacillina e Tazobactam Stravencon non deve essere aggiunto a emoderivati o albumine idrolisate.

### **6.3 Periodo di validità**

**Flaconcino integro:** 24 mesi

#### **Soluzione ricostituita in flaconcino**

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata 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).

L'eventuale soluzione non utilizzata deve essere gettata. Non congelare.

#### **Soluzione per infusione diluita**

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

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

#### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flaconcini integri: Conservare nel contenitore originale per proteggere dalla luce.

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

#### 6.5 Natura e contenuto del contenitore <e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto>

Flaconcini di vetro trasparente da 50 ml, chiusi con tappo in gomma butilica alogenata e sigillati con ghiera di alluminio e plastica combinati.

Dimensioni della confezione: 1 o 10 flaconcini per confezione di cartone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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

##### Uso endovenoso

Ricostituire ogni flaconcino con il volume di solvente indicato nella tabella seguente, utilizzando uno dei solventi compatibili per la ricostituzione. Agitare con movimento rotatorio fino alla dissoluzione (per i dettagli sulla manipolazione, vedere sotto).

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

\* Solventi compatibili per la ricostituzione:

- soluzione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9% (9 mg/ml)
- acqua sterile per preparazioni iniettabili<sup>(1)</sup>
- glucosio 5% (50 mg/ml) in acqua

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

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

Le soluzioni ricostituite possono essere ulteriormente diluite al volume desiderato (ad es. da 50 ml a 100 ml) con uno dei seguenti solventi compatibili:

- soluzione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9% (9 mg/ml)
- glucosio 5% (50 mg/ml) in acqua
- destrano 6% (60 mg/ml) in sodio cloruro allo 0,9% (9 mg/ml)

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**

Stravencon Limited  
Landmark House  
17 Hanover Square  
London W1S 1HU  
Regno Unito

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

043492014 - "4 g/0,5 g polvere per soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 50 ml

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

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco