

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TAZOPENIL 4 g / 0,5 g polvere per soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

TAZOPENIL 4 g / 0,5 g polvere per soluzione per infusione

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

Eccipienti con effetti noti: ogni flaconcino di Tazopenil 4 g / 0,5 g contiene 9,40 mmol (216 mg) di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.

Polvere di colore da bianco a biancastro

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Tazopenil è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni negli adulti e nei bambini di età superiore a 2 anni (vedere paragrafi 4.2 e 5.1):

Adulti e adolescenti

- Polmonite grave, inclusa polmonite nosocomiale e da ventilazione meccanica.
- Infezioni delle vie urinarie complicate (inclusa pielonefrite).
- Infezioni intra-addominali complicate.
- Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (incluse infezioni del piede diabetico).

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

Tazopenil può essere usato nel trattamento di pazienti neutropenici con febbre che si sospetti essere dovuta a infezioni batteriche.

#### Bambini da 2 a 12 anni

- Infezioni intra-addominali complicate

Tazopenil può essere usato nel trattamento di bambini neutropenici con febbre che si sospetti essere dovuta a infezioni batteriche.

L'uso appropriato di agenti antibatterici deve essere conforme alle linee guide ufficiali.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

La dose e la frequenza di somministrazione di Tazopenil dipendono dalla gravità e dalla sede dell'infezione e dagli agenti patogeni attesi.

*Pazienti adulti e adolescenti*

##### Infezioni

Per adulti e ragazzi dai 12 anni in poi con funzione renale normale la posologia varia da un minimo di 2 g / 0,25 g fino ad un massimo di 4 g / 0,5 g di piperacillina e tazobactam somministrati ogni 6, 8 o 12 ore.

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 appropriato anche per il trattamento di pazienti affetti da altre infezioni comprese nelle indicazioni terapeutiche, qualora particolarmente gravi.

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

Frequenza di trattamento	Tazopenil 4 g / 0,5 g
Ogni 6 ore	Polmonite grave
	Pazienti neutropenici adulti con febbre che si sospetti essere dovuta a infezioni batteriche
Ogni 8 ore	Infezioni delle vie urinarie complicate (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 adattata in funzione del grado di compromissione renale effettiva, secondo lo schema seguente (ogni paziente deve essere attentamente monitorato per rilevare segni di tossicità dovuti alla sostanza; la dose e l'intervallo di somministrazione del medicinale devono essere regolati di conseguenza):

Clearance della creatinina (ml/min)	Tazopenil (Dose raccomandata)
> 40	Non è necessario alcun aggiustamento della dose
20 - 40	Dose massima consigliata 4 g/0,5 g ogni 8 ore
< 20	Dose massima consigliata 4 g/0,5 g ogni 12 ore

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

#### Pazienti con compromissione epatica

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

#### Pazienti anziani

Non è necessario 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)

##### Infezioni

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

Dose in base al peso e alla frequenza di somministrazione	Indicazione / patologia
80 mg di piperacillina / 10 mg di tazobactam per kg di peso corporeo / ogni 6 ore	Bambini neutropenici con febbre che si sospetti essere dovuta a 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 la dose massima di 4 g / 0,5 g per dose nell'arco di 30 minuti.

#### Pazienti con compromissione renale

La dose endovenosa deve essere adattata in funzione del grado di alterazione della funzionalità renale effettiva, secondo lo schema seguente (ogni paziente deve essere attentamente monitorato per rilevare segni di tossicità dovuti alla sostanza; la dose e l'intervallo di somministrazione del medicinale devono essere regolati di conseguenza):

Clearance della creatinina (ml/min)	Tazopenil (Dose raccomandata)
> 50	Non è necessario alcun aggiustamento della dose
≤ 50	70 mg piperacillina/8,75 mg tazobactam/kg ogni 8 ore.

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

#### Uso nei bambini di età inferiore a 2 anni

La sicurezza e l'efficacia di Tazopenil nei bambini di età compresa tra 0 e 2 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili provenienti 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, all'/agli agente/i patogeno/i e all'evoluzione clinica e batteriologica del paziente.

#### Modo di somministrazione

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

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

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi, ad un qualunque altro agente antibatterico penicillinico o ad uno qualsiasi 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**

##### Linfoistocitosi emofagocitica (HLH)

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

La scelta di piperacillina / tazobactam per il trattamento individuale di un paziente deve tenere conto dell'appropriatezza dell'uso di una penicillina semisintetica ad ampio spettro, sulla base di fattori quali la gravità dell'infezione e la prevalenza di resistenza ad altri agenti antibatterici disponibili.

Prima di iniziare la terapia con Tazopenil deve essere attentamente indagata la presenza di eventuali precedenti reazioni di ipersensibilità alle penicilline, ad altri agenti beta-lattamici (ad es. cefalosporina, monobactam e carbapenem) e ad altri allergeni. Nei pazienti sottoposti a terapia con penicilline, tra cui

piperacillina/tazobactam sono state segnalate reazioni di ipersensibilità gravi e occasionalmente fatali (anafilattiche/anafilattoidi [incluso shock]). E' più probabile che tali reazioni si verifichino in soggetti con anamnesi positiva per sensibilità a più allergeni. Le reazioni di ipersensibilità gravi richiedono la sospensione dell'antibiotico e possono richiedere la somministrazione di epinefrina e l'adozione di altre misure di emergenza.

Tazopenil 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 paragrafo 4.8). Se i pazienti sviluppano rash cutaneo devono essere monitorati attentamente e, se le lesioni peggiorano, Tazopenil deve essere sospeso.

La colite pseudomembranosa indotta da antibiotici può manifestarsi con diarrea grave e persistente, può essere potenzialmente letale. I sintomi di colite pseudomembranosa possono insorgere durante o dopo il trattamento antibatterico. In questi casi, l'assunzione di Tazopenil deve essere interrotta.

È possibile che la terapia con Tazopenil provochi l'insorgenza di organismi resistenti che potrebbero causare superinfezioni.

In alcuni pazienti trattati con antibiotici beta-lattamici si sono verificate manifestazioni emorragiche. 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.

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

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

Ogni flaconcino di Tazopenil 4 g / 0,5 g contiene 216 mg di sodio, equivalente al 10,8% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto. Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

Nei pazienti con basse riserve di potassio, o nei pazienti trattati con medicinali concomitanti che possono ridurre i livelli di potassio può verificarsi ipokaliemia. In tali pazienti, può essere opportuno eseguire determinazioni periodiche degli elettroliti.

#### Danno renale

A causa della sua potenziale nefrotossicità (vedere paragrafo 4.8), piperacillina/tazobactam deve essere utilizzato con attenzione in pazienti con insufficienza renale o in emodialisi. I dosaggi per via endovenosa e gli intervalli di somministrazione devono essere aggiustati in base al grado di compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2).

In un'analisi secondaria utilizzando dati di un grande studio 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.

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

### **Miorilassanti non depolarizzanti**

La piperacillina, se utilizzata in concomitanza con vecuronio, ha determinato il prolungamento del blocco neuromuscolare indotto da 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, di anticoagulanti orali e di altre sostanze che possono influire sul sistema di emocoagulazione, inclusa la funzione dei trombociti, occorre eseguire con maggiore frequenza e monitorare regolarmente opportuni test della coagulazione.

### **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 medicinale.

### **Probenecid**

Come per altre penicilline, la somministrazione concomitante di probenecid e piperacillina/tazobactam prolunga l'emivita e riduce la clearance renale sia della piperacillina che del tazobactam; tuttavia, ciò non influisce sui picchi di concentrazione plasmatica delle due sostanze.

### **Aminoglicosidi**

La piperacillina, sia in monoterapia che in associazione a tazobactam, non ha alterato significativamente la farmacocinetica di tobramicina in soggetti con funzionalità renale normale e con lieve o moderata alterazione della funzione renale. La farmacocinetica di piperacillina, tazobactam e del metabolita M1 non è risultata significativamente alterata dalla somministrazione di tobramicina.

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

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

### **Vancomicina**

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

Tuttavia, un numero limitato di studi retrospettivi hanno individuato un'incidenza aumentata di lesione renale acuta in pazienti ai quali venivano somministrati in concomitanza piperacillina/tazobactam e vancomicina rispetto alla sola vancomicina.

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

Come con altre penicilline, l'adozione di metodi non enzimatici per la misurazione della glicosuria può determinare falsi positivi. Pertanto, in caso di terapia con Tazopenil, è necessaria la misurazione della glicosuria mediante metodi enzimatici.

Diversi metodi chimici per la misurazione della proteinuria possono determinare falsi positivi. La misurazione delle proteine con strisce reattive (*dip sticks*) non subisce alcuna influenza.

Il test di Coombs diretto può risultare positivo.

I test *Platelia Aspergillus* EIA della Bio-Rad Laboratories condotti in pazienti trattati con Tazopenil possono determinare falsi positivi. Sono state segnalate reazioni crociate con polisaccaridi e polifuranosi non *Aspergillus* con il test *Platelia Aspergillus* EIA della Bio-Rad Laboratories.

Nei pazienti trattati con Tazopenil, i risultati positivi ottenuti con i metodi sopra elencati devono essere confermati da altri metodi diagnostici.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

I dati sull'uso di Tazopenil in donne in gravidanza non esistono o sono molto scarsi.

Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità durante la fase dello sviluppo dell'animale, ma non esiste evidenza di effetti teratogeni quando il medicinale è stato impiegato 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 materno; le concentrazioni di tazobactam nel latte materno non sono state studiate. Le donne che allattano al seno 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 di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

La reazione avversa segnalata più comunemente è la diarrea (che si verifica in 1 paziente su 10). Tra le reazioni avverse più gravi, la colite pseudomembranosa e la necrosi epidermica tossica si verificano in 1-10 pazienti su 10.000. Le frequenze della pancitopenia, shock anafilattico e sindrome di Stevens-Johnson non possono essere definite sulla base dei dati attualmente disponibili.

Nella tabella seguente, le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e secondo la nomenclatura MedDRA. All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi ed organi	Molto comune ≥1/10	Comune ≥1/100,<1/10	Non comune ≥1/1.000,<1/100	Raro ≥1/10.000,<1/1.000	Frequenza non nota <i>non definibile sulla base dei dati disponibili</i>
Infezioni ed infestazioni		infezione da Candida*		colite pseudomembranosa	
Patologie del sistema emolinfopoietico		Trombocitopenia, anemia*	Leucopenia	agranulocitosi	pancitopenia*, neutropenia, anemia emolitica*, trombocitosi*, eosinofilia*
Disturbi del sistema immunitario					shock anafilattoide*, shock anafilattico*, reazione anafilattoide*, reazione anafilattica*, ipersensibilità*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			ipokaliemia		
Disturbi psichiatrici		insonnia			
Patologie del sistema nervoso		cefalea			
Patologie vascolari			ipotensione, flebite,		

			tromboflebite, vampate		
<b>Patologie respiratorie toraciche e mediastiniche</b>				epistassi	Polmonite eosinofila
<b>Patologie gastrointestinali</b>	diarrea	dolore addominale, vomito, stipsi, nausea, dispepsia		stomatite	
<b>Patologie epatobiliari</b>					Epatite*, ittero
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Rash, prurito	Eritema multiforme*, orticaria, rash maculo-papulare*	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 muscolo scheletrico 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>		Piressia, reazione nella sede di iniezione	Brividi		
<b>Esami diagnostici</b>		aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi, riduzione delle proteine totali, riduzione dell'albumina ematica, positività al test di Coombs diretto, aumento della creatinina ematica, aumento della fosfatasi alcalina nel sangue, aumento dei livelli di urea nel sangue, prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata	Riduzione della glicemia, aumento della bilirubina ematica, prolungamento del tempo di protrombina		Prolungamento del tempo di sanguinamento, 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 [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

#### 4.9 Sovradosaggio

##### Sintomi

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

##### Trattamento

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

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

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

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico, Associazione di penicilline inclusi gli inibitori delle beta-lattamasi; codice ATC: J01CR05.

##### Meccanismo d'azione

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

Il tazobactam, un beta-lattamico strutturalmente correlato alle penicilline, è un inibitore di molte beta-lattamasi, che causano comunemente resistenza alle penicilline e alle cefalosporine, ma non inibisce gli enzimi AmpC o le metallo beta-lattamasi. Il tazobactam estende lo spettro antibiotico della piperacillina tanto da includere molti batteri che producono beta-lattamasi che hanno acquisito resistenza alla sola piperacillina.

##### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Si ritiene che il tempo durante il quale le concentrazioni della sostanza si mantengono al di sopra della 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 della piperacillina da parte delle beta-lattamasi che non sono inibite dal tazobactam: le beta-lattamasi della classe molecolare B, C e D. Inoltre, il tazobactam non protegge dalle beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) comprese 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, così come dell'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 definiti da EUCAST per piperacillina/tazobactam (02-12-2009-, v 1). Ai fini dei test di sensibilità, la concentrazione di tazobactam è fissata a 4 mg/l**

Agente patogeno	Breakpoint correlati alla specie (S≤/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 determinate specie, 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 della sostanza, almeno in alcuni tipi di infezioni.

Classificazione in gruppi delle specie rilevanti in base alla 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> , meticillino-sensibile <sup>£</sup> <i>Staphylococcus species</i> , coagulasi-negativo, meticillino-sensibile <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>Clostridium species</i> <i>Eubacterium species</i> <i>Peptostreptococcus species</i>
<u>Microrganismi anaerobi Gram-negativi</u> Gruppo <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium species</i> <i>Porphyromonas species</i> <i>Prevotella species</i>
<b>SPECIE PER LE QUALI LA RESISTENZA ACQUISITA PUO' 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> <i>Enterobacter species</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> <i>Serratia species</i>
<b><u>ORGANISMI INTRINSECAMENTE RESISTENTI</u></b>
<u>Microrganismi aerobi Gram-positivi</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Microrganismi aerobi Gram-negativi</u> <i>Legionella species</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <sup>+,§</sup>
<u>Altri microrganismi</u>
<i>Chlamydophilia pneumonia</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i>
<sup>§</sup> Specie che mostrano sensibilità intermedia naturale. <sup>+</sup> Specie per cui sono stati osservati elevati tassi di resistenza (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 plasmatiche di piperacillina e tazobactam si riscontra immediatamente dopo la fine dell'infusione endovenosa.

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, è 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 bassa in soggetti con meningi non infiammate, così come avviene con altre penicilline.

### Biotrasformazione

La piperacillina è metabolizzata in un metabolita minore microbiologicamente attivo (desetil- metabolita). Il tazobactam è metabolizzato a singolo metabolita, 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 è variata 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 aumenta 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. Quando la clearance della creatinina è inferiore a 20 ml/min, l'emivita di piperacillina e tazobactam aumenta rispettivamente di due e di quattro volte rispetto ai pazienti con funzionalità 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% della dose di piperacillina e il 21% della dose di tazobactam, e 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 risultata paragonabile a quella degli adulti, con un valore medio di popolazione (ES) di 5,64 (0,34) ml/min/kg. Per i pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 9 mesi, la clearance stimata di piperacillina è risultata pari all'80% di questo valore. 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 di razza asiatica (n=9) e caucasica (n=9), trattati con dosi singole da 4g / 0,5g.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute e genotossicità, i dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo. 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 costole, associate a 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.

Dopo somministrazione intraperitoneale di tazobactam o dell'associazione piperacillina/tazobactam nel ratto, lo sviluppo peri/post-natale è risultato alterato (ridotto peso della prole, aumento dei parti di feto morto, aumento della mortalità della prole), associato a tossicità materna.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Non presenti.

### **6.2 Incompatibilità**

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

Quando TAZOPENIL è usato in concomitanza con un altro antibiotico(es. aminoglicosidi), le sostanze devono essere somministrate separatamente.

La miscelazione di antibiotici beta-lattamici con un aminoglicoside *in vitro* può provocare un'inattivazione sostanziale dell'aminoglicoside.

TAZOPENIL non deve essere miscelato con altre sostanze nella stessa siringa o flacone per infusione, poichè la compatibilità non è stata stabilita.

A causa dell'instabilità chimica, TAZOPENIL non deve essere usato in soluzioni contenenti solo sodio carbonato.

TAZOPENIL non deve essere aggiunto a emoderivati o idrolisati di albumina.

### 6.3 Periodo di validità

Flaconcino integro:3 anni

Soluzione ricostituita in flaconcino

Dopo la ricostituzione la soluzione deve essere somministrata immediatamente.

Le soluzioni non utilizzate devono essere eliminate.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

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

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

10 flaconcini di vetro tipo II, con tappo di gomma bromobutilica e sigillo a strappo, contenenti 4 g di piperacillina e 0,5 g di tazobactam.

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

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

### Uso endovenoso

Ricostituire ciascun flaconcino con il volume di solvente riportato nella seguente tabella, utilizzando per la ricostituzione uno dei solventi compatibili.

Agitare con movimento rotatorio fino alla dissoluzione. Con una rotazione costante la ricostituzione generalmente richiede dai 5 ai 10 minuti (per maggiori informazioni sulla manipolazione, vedere di seguito).

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

### \*Solventi compatibili per la ricostituzione:

- Acqua sterile per preparazioni iniettabili
- Soluzione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9% (9 mg/ml)
- Glucosio 5%

Agitare il flaconcino contenente il liofilizzato da ricostituire in modo da ottenere il distacco della polvere dal fondo del flaconcino.

Con una siringa prelevare un idoneo solvente e introdurlo nel flaconcino contenente il liofilizzato. Agitare vigorosamente fino a completa dissoluzione della polvere. Sotto agitazione costante, la ricostituzione dovrebbe avvenire entro 10 minuti.

Lasciare riposare la soluzione ottenuta fino a scomparsa della schiuma e all'ottenimento di una soluzione limpida. Assicurarsi che non vi siano particelle residue indisciolte prima di prelevarla con idonea siringa.

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

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

- Acqua sterile per preparazioni iniettabili (*il volume massimo raccomandato di acqua per preparazioni iniettabili è di 50 ml per dose*)
- Soluzione iniettabile di sodio cloruro allo 0,9% (9 mg/ml)
- Glucosio al 5%
- Destrano 6% in sodio cloruro allo 0,9% (9 mg/ml)

Co-somministrazione con aminoglicosidi

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

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**

Magis Farmaceutici S.r.l. - Via Cefalonia, 70 - 25124 Brescia

#### **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

TAZOPENIL 4 g / 0,5 g polvere per soluzione per infusione – 10 flaconcini di polvere  
AIC n. 038181032

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

Luglio 2018

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

Gennaio 2022