

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Piperacillina Dorom 1 g polvere e solvente per soluzione iniettabile
Piperacillina Dorom 2 g polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino di polvere contiene:	1 g	2 g
piperacillina sodica	1,04 g	2,08 g
pari a piperacillina	1 g	2 g

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Infezioni gravi del rene e delle vie genito-urinarie, infezioni acute e croniche delle vie respiratorie, infezioni ginecologiche e della cavità addominale, infezioni sistemiche e setticemie, infezioni della pelle e dei tessuti molli, profilassi peri-operatoria.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La piperacillina 1 g e 2 g può essere somministrata sia per via i.m. sia e.v. diretta o in fleboclisi. La fiala di solvente con lidocaina acclusa alla confezione va impiegata solo per somministrazione intramuscolare.

Per la somministrazione e.v. diretta o in fleboclisi va impiegato un idoneo solvente.

Somministrazione i.m.: orientativamente può venire adottato il seguente schema:

Adulti:

1 flaconcino da 2 g, 2 volte al dì.

Bambini con età superiore a 6 anni:

1 flaconcino da 1 g, 2 volte al dì.

Bambini con età inferiore ai 6 anni:

½ flaconcino da 1 g, due volte al dì.

Somministrazione e.v. o per fleboclisi:

Adulti:

150 - 300 mg/kg/die (fino a 24 g nelle 24 ore) suddivisi in più somministrazioni secondo la sede e la gravità dell'infezione.

Bambini:

100 - 300 mg/kg/die suddivisi in più somministrazioni secondo la sede e la gravità dell'infezione.

In caso di insufficienza renale grave è necessario adeguare le posologie in funzione della clearance della creatinina.

Modo di somministrazione

La fiala annessa alla confezione, contenente lidocaina cloridrato, va usata esclusivamente per la somministrazione intramuscolare.

Per la somministrazione endovenosa diretta, da iniettare in un periodo di tre-cinque minuti, utilizzare acqua per preparazioni iniettabili (4 ml per flaconcino da 1 g, 8 ml per flaconcino da 2 g).

Per l'infusione possono essere utilizzati i comuni diluenti ad eccezione di quelli contenenti esclusivamente sodio bicarbonato.

Per ottenere una rapida dissoluzione del prodotto: iniettare nel flaconcino il solvente necessario, agitare vigorosamente per almeno 15-20 secondi, attendere finché non si ottiene una soluzione limpida (paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, alle penicilline e alle cefalosporine o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità alla lidocaina ed altri anestetici di tipo amidico (solvente intramuscolare).

Generalmente controindicato durante la gravidanza e l'allattamento e nella primissima infanzia (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni di ipersensibilità e di anafilassi gravi sono state riportate per lo più a seguito di impiego parenterale di penicilline, specie in soggetti con anamnesi di ipersensibilità verso allergeni multipli, di asma, febbre da fieno ed orticaria. In questi pazienti il medicinale deve essere somministrato con cautela.

È possibile allergia crociata con penicillina G, penicilline semisintetiche e cefalosporine. Prima di iniziare una terapia con una penicillina è quindi necessaria un'anamnesi accurata.

In caso di reazione allergica si deve interrompere la terapia ed istituire un trattamento idoneo (amine vasopressorie, antistaminici, corticosteroidi) o, in presenza di anafilassi, un immediato trattamento con adrenalina od altre opportune misure di emergenza.

In alcuni pazienti trattati con antibiotici beta-lattamici, inclusa la piperacillina, può verificarsi emorragia. In questo caso si raccomanda l'interruzione della somministrazione del prodotto e l'inizio di una terapia appropriata. Durante il trattamento a lungo termine si raccomanda un monitoraggio regolare del sistema emopoietico.

La piperacillina sodica non offre particolari vantaggi nelle infezioni da germi sensibili alla penicillina G né è attiva sugli stafilococchi penicillinasi produttori e quindi scarsamente sensibili alla penicillina.

L'uso prolungato di penicilline, così come di altri antibiotici, può favorire lo sviluppo di microrganismi non sensibili inclusi i funghi, che richiede l'adozione di adeguate misure terapeutiche.

Durante i trattamenti prolungati con dosi elevate, sono raccomandabili controlli periodici della crasi ematica e della funzionalità epatica e renale.

In caso di insufficienza renale grave, poichè il farmaco viene eliminato principalmente per via renale, le posologie saranno ridotte in funzione della clearance della creatinina.

Non impiegare per uso oftalmico topico le soluzioni di piperacillina sodica iniettabile.

Usare con cautela nei pazienti con mononucleosi.

Sono stati segnalati casi di reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome di DRESS) in pazienti trattati con piperacillina. I pazienti devono essere informati sui segni e sintomi ed essere monitorati attentamente sulle reazioni cutanee. Entro le prime settimane di trattamento vi è il più alto rischio di comparsa di sindrome di DRESS. Se segni o sintomi di sindrome di DRESS (per esempio eruzione cutanea, piressia, linfadenopatia) fossero presenti, il trattamento con piperacillina deve essere interrotto. Una sospensione tempestiva del trattamento è associata ad una prognosi migliore. Qualora il paziente avesse sviluppato sindrome di DRESS, in seguito all'uso di piperacillina, una ri-esposizione alla piperacillina è controindicata.

Questo medicinale contiene circa 1,9 mmol (o 43,7 mg) di **sodio** per ogni grammo di piperacillina. Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'associazione con aminoglicosidi ha evidenziato l'attività sinergica su ceppi di *Pseudomonas*, *Serratia*, *Klebsiella*, *Proteus* indolo positivo, *Providencia* e *Staphylococcus*. Tale caratteristica può essere favorevolmente sfruttata, nella pratica clinica, nelle infezioni sostenute da microrganismi patogeni gram-negativi.

Piperacillina non deve comunque essere mescolata nella stessa soluzione ma deve essere somministrata separatamente.

L'associazione con cefalosporine può risultare sinergica, additiva, indifferente o antagonista in funzione del tipo di cefalosporina e/o del microrganismo saggiato. L'associazione di piperacillina con oxacillina o flucloxacillina ha un effetto sinergico o additivo. Il vantaggio di tali associazioni è quello di fornire uno spettro che comprende Gram-positivi, compresi gli stafilococchi produttori di penicillinasi.

Quando somministrato in associazione ad eparine o anticoagulanti orali o ad altri farmaci che possono influenzare il sistema della coagulazione devono essere testati più frequentemente e monitorati regolarmente.

La piperacillina può prolungare l'azione degli agenti di blocco neuromuscolare; pertanto l'anestesista deve essere informato in caso di intervento chirurgico.

Le penicilline possono ridurre l'escrezione di metotrexato. Pertanto i livelli sierici di quest'ultimo dovrebbero essere monitorati in pazienti trattati con alte dosi terapeutiche di metotrexato.

Interazioni con probenecid

1 g di probenecid per os aumenta del 30% sia il picco sierico che l'emivita terminale, mentre diminuisce il volume di distribuzione apparente del 20% e la clearance renale del 40%.

Interazioni con i test di laboratorio

Come le altre betalattamine, la piperacillina può dar luogo a falsi positivi del test di Coombs.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Nelle donne in stato di gravidanza, durante l'allattamento e nella primissima infanzia il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità sotto il diretto controllo del medico.

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

Piperacillina Dorom non altera la capacità di guidare o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni secondarie sono rare e comunque di entità lieve o moderata e in genere comuni a tutte le penicilline.

Lista delle reazioni avverse

La frequenza degli eventi avversi è riportata utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: anemia emolitica.

Non nota: anemia, coagulopatia, granulocitopenia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia, agranulocitosi.

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: reazione di ipersensibilità, reazione anafilattoide, shock anafilattico.

Patologie del sistema nervoso

Non nota: cefalea, mioclono.

Disturbi psichiatrici

Non nota: allucinazioni.

Patologie vascolari

Non nota: flebite, tromboflebite, emorragia.

Patologie gastrointestinali

Non nota: diarrea, nausea, vomito, flatulenza.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non nota: orticaria, porpora, eruzione cutanea, sindrome di Steven-Johnson, dermatite esfoliativa, eritema, prurito, eritema multiforme, reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome di DRESS).

Patologie renali e urinarie

Non nota: insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non nota: vertigine.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non nota: stanchezza, indurimento in sede di iniezione, febbre, dolore.

Esami diagnostici

Non nota: transaminasi aumentate, bilirubina aumentata, fosfatasi alcalina aumentata, gamma-glutamilttransferasi aumentata, lattato deidrogenasi aumentata, test di Coombs positivo, potassio ematico diminuito, enzima epatico aumentato.

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:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

4.9 Sovradosaggio

Non si conoscono segni di sovradosaggio da piperacillina sodica. In caso di sovradosaggio la piperacillina può essere rimossa dal torrente circolatorio mediante emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici beta-lattamici, penicilline; penicilline ad ampio spettro, codice ATC: J01CA12.

La piperacillina è una penicillina semisintetica appartenente al gruppo delle acilureido-penicilline e portante una catena piperazinica, dotata di elevata attività battericida.

Lo spettro d'azione della piperacillina si estende sia ai Gram positivi che ai Gram negativi, anaerobi compresi.

Tra i Gram positivi si sono dimostrati sensibili: streptococchi, stafilococchi non produttori di penicillinasi, enterococchi, pneumococchi; tra i Gram negativi: *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Haemophilus influenzae*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Proteus* indolo negativo e indolo positivo, *Shigella*, *Salmonella*, *Pseudomonas*, *Neisseria meningitidis*, *N. gonorrhoeae*; tra gli anaerobi: *Bacteroides* (*B. fragilis* incluso), *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Veillonella*.

L'attività battericida della piperacillina non risente né della presenza di siero né della composizione e pH del mezzo. Ceppi batterici resistenti ad altri antibiotici si sono dimostrati sensibili alla piperacillina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I livelli sierici massimi vengono raggiunti 30 minuti dopo un'iniezione i.m. o subito dopo un'iniezione endovenosa o una fleboclisi. Quota legata alle proteine plasmatiche: 16% circa. Si distribuisce ampiamente nei tessuti e liquidi organici.

Concentrazioni urinarie: > 10.000 µg/ml dopo 120 minuti dalla somministrazione e.v. di 4 g.

L'emivita sierica oscilla tra 36 e 72 minuti. L'eliminazione avviene prevalentemente per via renale e in parte per via biliare in forma attiva.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta del prodotto depone per un elevato margine di sicurezza terapeutico. La somministrazione prolungata a 6 mesi per via parenterale a dosi elevate non ha evidenziato alcuna alterazione dei principali organi e apparati.

La DL₅₀ è compresa tra 2,26 e > 10 g/Kg a seconda della specie animale e della via di somministrazione; la piperacillina si è dimostrata priva di effetti teratogeni e non ha influenzato la fertilità negli animali testati.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

La fiala solvente (per esclusivo uso intramuscolare) contiene: lidocaina cloridrato e acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Incompatibilità fisiche e chimiche:

la piperacillina non va mescolata in siringa o nel flaconcino di infusione con 5-fluoro-uracile e aminoglicosidi a causa dei processi di inattivazione a carico di questi ultimi.

Incompatibilità al momento dell'aggiunta alle comuni soluzioni per infusione:

non utilizzare le soluzioni contenenti esclusivamente sodio bicarbonato, soluzioni con pH superiore a 8,5 o inferiore a 4,5.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Stabilità dopo ricostituzione:

- le soluzioni per uso intramuscolare, ricostituite con una soluzione di lidocaina cloridrato allo 0,5%, si mantengono stabili per 48 ore se conservate in frigorifero (+4°C).
- le soluzioni per uso endovenoso o per fleboclisi, ricostituite con acqua bidistillata sterile si mantengono stabili per almeno 24 ore sia a temperatura ambiente che conservate in frigorifero.

Stabilità in funzione del pH:

- la piperacillina è stabile in soluzione a pH compreso tra 4,5 e 8,5.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro incolore, conforme a F.U. IX Ed.

- 1 flaconcino polvere da 1 g + 1 fiala solvente da 2 ml di soluzione acquosa di lidocaina allo 0,5%.
- 1 flaconcino polvere da 2 g + 1 fiala solvente da 4 ml di soluzione acquosa di lidocaina allo 0,5%.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. - Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

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

1 flac. polvere 1 g + 1 fiala solvente 2 ml, uso parenterale im/iv	A.I.C. n. 029221013
1 flac. polvere 2 g + 1 fiala solvente 4 ml, uso parenterale im/iv	A.I.C. n. 029221025

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 settembre 1997

Data del rinnovo più recente: 18 settembre 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO