

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PIPERACILLINA E TAZOBACTAM TEVA 2 g + 0,25 g /4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare

PIPERACILLINA E TAZOBACTAM TEVA 4 g + 0,5 g polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

PIPERACILLINA e TAZOBACTAM TEVA 2 g + 0,25 g/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare

Ogni flaconcino di polvere contiene piperacillina monoidrato (come sale sodico) equivalente a 2 g e tazobactam (come sale sodico) equivalente a 0,25 g.

Ogni flaconcino di PIPERACILLINA E TAZOBACTAM TEVA 2 g + 0,25 g/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare contiene 4,69 mmol (108 mg) di sodio.

PIPERACILLINA e TAZOBACTAM TEVA 4 g + 0,5 g polvere per soluzione per infusione

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

Ogni flaconcino di PIPERACILLINA E TAZOBACTAM TEVA 4 g + 0,5 g polvere per soluzione per infusione contiene 9,38 mmol (216 mg) di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare (la fiala di solvente è per esclusivo uso intramuscolare).

Polvere per soluzione per infusione.

Polvere di colore bianco-biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

PIPERACILLINA E TAZOBACTAM TEVA 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 meccanica.
- 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 TEVA può essere usato nel trattamento di pazienti neutropenici

con febbre avente sospetta origine da infezioni batteriche.

Nota: l'uso per la batteriemia dovuta a *E. coli* e *K. pneumoniae* (ceftriaxone non sensibili) che producono beta-lattamasi estesa (ESBL), non è raccomandato nei pazienti adulti, vedere paragrafo 5.1.

Bambini da 2 a 12 anni

- Infezioni intra-addominali complicate.

PIPERACILLINA E TAZOBACTAM TEVA 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 TEVA 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 comprese nelle indicazioni terapeutiche, se particolarmente gravi.

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

| Frequenza di trattamento | PIPERACILLINA E TAZOBACTAM TEVA (dose raccomandata 4 g + 0,5 g) |
|---------------------------------|--|
| Ogni 6 ore | Polmonite grave Adulti neutropenici con febbre avente sospetta origine da infezioni batteriche |
| Ogni 8 ore | Infezioni complicate del tratto urinario (inclusa pielonefrite) Infezioni intra-addominali complicate Infezioni della cute e dei tessuti molli (incluse infezioni del piede diabetico) |

Pazienti con compromissione renale

La dose endovenosa deve essere regolata in base al grado di 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) | PIPERACILLINA E TAZOBACTAM TEVA (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).

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 riassume la frequenza di somministrazione e la dose per peso corporeo per i pazienti pediatrici da 2 a 12 anni di età, secondo l'indicazione o la patologia:

| Dose per peso e 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 avente sospetta origine da infezioni batteriche* |
| 100 mg di piperacillina /12.5 mg di tazobactam per kg di peso corporeo / ogni 8 ore | Infezioni intra-addominali complicate* |

* Non superare il livello massimo di 4 g/0,5 g per dose nell'arco di 30 minuti.

Pazienti con compromissione renale

La dose endovenosa deve essere aggiustata in base al grado di 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) | PIPERACILLINA E TAZOBACTAM TEVA (dose raccomandata) |
|-------------------------------------|---|
| >50 | Non è necessario alcun aggiustamento della dose. |
| ≤50 | 70 mg di piperacillina / 8.75 mg di tazobactam kg ogni 8 ore. |

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

Uso nei bambini al di sotto di 2 anni

La sicurezza e l'efficacia di PIPERACILLINA E TAZOBACTAM TEVA 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.

Modo di somministrazione

PIPERACILLINA E TAZOBACTAM TEVA 2 g + 0,25 g è somministrato sia per via intramuscolare che per infusione endovenosa (nell'arco di 30 minuti).

La fiala di solvente con lidocaina, acclusa alla confezione di PIPERACILLINA e TAZOBACTAM TEVA 2 g+0,25 g, deve essere usata esclusivamente per uso intramuscolare.

PIPERACILLINA E TAZOBACTAM TEVA 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 ai principi attivi, a qualsiasi altro agente antibatterico penicillinico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità alla lidocaina (solvente soltanto per uso intramuscolare).

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 d'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 TEVA 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.

In pazienti trattati con piperacillina/tazobactam sono state riscontrate gravi reazioni a carico della cute come la sindrome di Stevens Johnson, la necrolisi epidermica tossica, reazione al farmaco con eosinofilia, sintomi sistemici e la pustolosi esantematica acuta generalizzata (vedere paragrafo 4.8). Se i pazienti sviluppano eruzione cutanea devono essere monitorati attentamente e se le lesioni peggiorano piperacillina/tazobactam deve essere sospeso.

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

La terapia con PIPERACILLINA E TAZOBACTAM TEVA 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 (crisi convulsive) possono verificarsi quando si somministrano dosi elevate, soprattutto in pazienti con alterata funzionalità renale (vedere paragrafo 4.8).

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.

Linfoistocitosi emofagocitica (HLH)

Sono stati segnalati casi di HLH in pazienti trattati con piperacillina/tazobactam, 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 piperacillina/tazobactam deve essere interrotto.

Danno renale

A causa della sua potenziale nefrotossicità (vedere paragrafo 4.8), piperacillina/tazobactam deve essere utilizzato con attenzione in pazienti con danno 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.

L'uso combinato di piperacillina/tazobactam e vancomicina può essere associato a un aumento dell'incidenza di lesione renale acuta (vedere paragrafo 4.5).

Contenuto di sodio

PIPERACILLINA E TAZOBACTAM TEVA 2 g + 0,25 g/4 ml contiene 108 mg (4,69 mmol) di sodio per flaconcino, mentre PIPERACILLINA E TAZOBACTAM TEVA 4 g + 0,5 g contiene 216 mg (9,38 mmol) di sodio per flaconcino, equivalenti rispettivamente al 5,4% e al 10,8% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto. Ciò deve essere tenuto in considerazione nei pazienti che seguono una dieta con apporto di sodio controllato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Miorilassanti non depolarizzanti

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

Anticoagulanti orali

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

Metotrexato

La piperacillina può ridurre l'escrezione di metotrexato; pertanto, devono essere monitorati i livelli

sierici di metotrexato dei pazienti per evitare la tossicità della sostanza.

Probenecid

Come per altre penicilline, la somministrazione concomitante di probenecid e piperacillina/tazobactam prolunga l'emivita e riduce la 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

Alcuni studi 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 (vedere paragrafo 4.4). Alcuni di questi studi hanno riportato che l'interazione è vancomicina dose - dipendente.

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche 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 TEVA, 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 TEVA. 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 TEVA devono essere confermati da altri metodi diagnostici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di PIPERACILLINA E TAZOBACTAM TEVA in donne in gravidanza non esistono 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

La reazione avversa segnalata più comunemente è la diarrea (si verifica in 1 paziente su 10). Tra le reazioni avverse più gravi, si segnalano la colite pseudomembranosa e la necrolisi epidermica tossica, che si verificano in 1-10 pazienti su 10.000.

Le frequenze di 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 la terminologia MedDRA. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

| Classificazione per sistemi e 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 (non può essere definita sulla base dei dati disponibili) |
|---|--------------------------------|--------------------------------------|---|--|---|
| Infezioni ed infestazioni | | infezione da Candida | | colite pseudo-membranosa, | |
| Patologie del sistema Emolinfopoietico | | trombocitopenia, anemia | leucopenia | agranulocitosi | pancitopenia, neutropenia, anemia, emolitica, piastrinosi, eosinofilia, |
| Disturbi del sistema immunitario | | | | | reazione anafilattica / anafilattoide, shock anafilattico/anafilattoide, ipersensibilità. |

| Classificazione per sistemi e 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 (non può essere definita sulla base dei dati disponibili) |
|--|--------------------------------|--|---|--|--|
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | | | ipokaliemia | | |
| Disturbi psichiatrici | | insonnia | | | delirio |
| Patologie del sistema nervoso | | cefalea | crisi convulsive | | |
| Patologie vascolari | | | ipotensione, tromboflebite, flebite, vampate | | |
| Patologie respiratorie toraciche e mediastiniche | | | | epistassi | polmonite eosinofila |
| Patologie gastrointestinali | diarrea | vomito, nausea, stipsi, dispepsia, dolore addominale | | stomatite | |
| Patologie epatobiliari | | | | | ittero, epatite |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | eruzione cutanea, prurito | orticaria, eritema multiforme, eruzione cutanea maculo-papulare | necrolisi epidermica tossica | sindrome di Stevens-Johnson, reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), dermatite esfoliativa, dermatite bollosa, porpora |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | | | artralgia, mialgia | | |
| Patologie renali e urinarie | | | | | insufficienza renale, nefrite tubulo-interstiziale |

| Classificazione per sistemi e 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 (non può essere definita sulla base dei dati disponibili) |
|--|------------------------|--|--|-------------------------------|---|
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | | piressia, reazione in sede di iniezione | brividi | | |
| Esami diagnostici | | alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, proteine totali diminuite, albumina ematica diminuita, test di Coombs diretto positivo, creatinina ematica aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata, urea ematica aumentata, tempo di tromboplastina parziale attivata prolungato | ipoglicemia, bilirubina ematica aumentata, tempo di protrombina prolungato | | tempo di sanguinamento prolungato, gamma-glutamyl-transferasi aumentata |

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

Effetti della classe di antibiotici beta-lattamici

Gli antibiotici beta-lattamici, incluso piperacillina tazobactam, possono portare a manifestazioni di encefalopatia e convulsioni (vedere paragrafo 4.4).

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.

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, associazioni di penicilline inclusi gli inibitori delle beta-lattamasi; 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 e 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 della piperacillina da parte delle beta-lattamasi che non sono inibite dal tazobactam; beta-lattamasi della classe molecolare B, C 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 (Tabella dei breakpoint clinici EUCAST versione 12.0, valida dal 01-01-2022). Ai fini dei test della sensibilità, la concentrazione di tazobactam è fissata a 4 mg/l

| Agente Patogeno | Breakpoint correlati alla specie ($S \leq R >$), mg/L di piperacillina |
|---|--|
| Enterobacterales (in precedenza Enterobacteriaceae) | 8/8 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | <0,001/16 ¹ |
| <i>Staphylococcus</i> species | - ² |
| <i>Enterococcus</i> species | - ³ |
| <i>Streptococcus</i> gruppi A, B, C e G | - ⁴ |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | - ⁵ |

| | |
|---|----------------|
| Streptococchi del gruppo Viridans | - ⁶ |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 0,25/0,25 |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | - ⁷ |
| <i>Bacteroides</i> species (ad eccezione di <i>B thetaiotaomicron</i>) | 8/8 |
| <i>Prevotella</i> species | 0,5/0,5 |
| <i>Fusobacterium necrophorum</i> | 0,5/0,5 |
| <i>Clostridium perfringens</i> | 0,5/0,5 |
| <i>Cutibacterium acnes</i> | 0,25/0,25 |
| <i>Achromobacter xylosoxidans</i> | 4/4 |
| <i>Vibrio</i> species | 1/1 |
| Breakpoint non correlati alla specie (PK/PD) | 8/16 |

¹ Per diversi agenti, EUCAST ha introdotto breakpoint che classificano gli organismi wild-type (organismi senza meccanismi di resistenza acquisita all'agente fenotipicamente rilevabili) come "Sensibile, maggiore esposizione (I)" anziché "Sensibile, regime di dosaggio standard (S)". I breakpoint di sensibilità per queste combinazioni di organismo-agente sono elencati come breakpoint arbitrari "fuori scala" di $S \leq 0,001$ mg/L.

² La maggior parte degli stafilococchi sono produttori di penicillinasi e alcuni sono resistenti alla meticillina. Entrambi i meccanismi li rendono resistenti a benzilpenicillina, fenossimetilpenicillina, ampicillina, amoxicillina, piperacillina e ticarcillina. Gli stafilococchi che dal test risultano sensibili alla benzilpenicillina e alla cefoxitina possono essere riportati come sensibili a tutte le penicilline. Gli stafilococchi che dal test risultano resistenti alla benzilpenicillina, ma sensibili alla cefoxitina, sono sensibili alle combinazioni di inibitori delle β -lattamasi, alle isossazolilpenicilline (oxacillina, cloxacillina, dicloxacillina e flucloxacillina) e alla nafcillina. Per gli agenti somministrati per via orale, è necessario prestare attenzione a raggiungere un'esposizione sufficiente nel sito dell'infezione. Gli stafilococchi che dal test risultano resistenti alla cefoxitina sono resistenti a tutte le penicilline. Gli *S. saprophyticus* sensibili all'ampicillina sono *mecA*-negativi e sensibili ad ampicillina, amoxicillina e piperacillina (con o senza un inibitore delle beta-lattamasi).

³ La sensibilità ad ampicillina, amoxicillina e piperacillina (con e senza inibitore delle beta-lattamasi) può essere desunta dall'ampicillina. La resistenza all'ampicillina non è comune in *E. faecalis* (confermare con la MIC), ma è comune in *E. faecium*.

⁴ La sensibilità di *Streptococcus* gruppi A, B, C e G alle penicilline è desunta dalla sensibilità alla benzilpenicillina, ad eccezione della fenossimetilpenicillina e delle isossazolilpenicilline per lo *Streptococcus* del gruppo B. Lo *Streptococcus* gruppi A, B, C e G non produce beta-lattamasi. L'aggiunta di un inibitore delle beta-lattamasi non apporta alcun beneficio clinico.

⁵ Per escludere i meccanismi di resistenza ai beta-lattamici, è necessario eseguire un test di screening su disco da 1 μ g per l'oxacillina o un test della MIC per la benzilpenicillina. Se il test è negativo (zona di inibizione dell'oxacillina ≥ 20 mm o MIC della benzilpenicillina $\leq 0,06$ mg/L), tutti gli agenti beta-lattamici per i quali sono disponibili breakpoint clinici, compresi quelli con "Nota", possono essere riportati come sensibili senza eseguire ulteriori test, ad eccezione di cefaclor che, se riportato, deve essere indicato come "Sensibile, maggiore esposizione" (I). *Streptococcus pneumoniae* non produce beta-lattamasi. L'aggiunta di un inibitore delle beta-lattamasi non aggiunge alcun beneficio clinico. Sensibilità desunta dall'ampicillina (MIC o diametro della zona).

⁶ Per gli isolati sensibili alla benzilpenicillina, la sensibilità può essere desunta dalla benzilpenicillina o dall'ampicillina. Per gli isolati resistenti alla benzilpenicillina, la sensibilità è desunta dall'ampicillina.

⁷ La sensibilità può essere desunta da amoxicillina-acido clavulanico.

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 dell'agente, almeno in alcuni tipi di infezioni.

| Classificazione in gruppi delle specie rilevanti in base alla sensibilità a piperacillina/tazobactam |
|--|
| SPECIE COMUNEMENTE SENSIBILI |
| <u>Microrganismi aerobi Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (solo isolati ampicillino- o penicillino-sensibili) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , (solo isolati meticillino-sensibili) <i>Staphylococcus species, coagulasi-negativo</i> (solo isolati meticillino-sensibili). <i>Streptococcus agalactiae</i> (streptococchi del gruppo B)† <i>Streptococcus pyogenes</i> (streptococchi del gruppo A)† |
| <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> Cocchi anaerobi Gram-positivi†† |
| <u>Microrganismi anaerobi Gram-negativi</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium species</i> <i>Porphyromonas species</i> <i>Prevotella species</i> |
| SPECIE PER LE QUALI LA RESISTENZA ACQUISITA PUÒ COSTITUIRE UN PROBLEMA |
| <u>Microrganismi aerobi Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> † Gruppo <i>Streptococcus viridans</i> † <u>Microrganismi aerobi Gram-negativi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ^f <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> |
| ORGANISMI INTRINSECAMENTE RESISTENTI |
| <u>Microrganismi aerobi Gram-positivi</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i> <u>Microrganismi aerobi Gram-negativi</u> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella species</i> <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> |

| <u>Altri microorganismi</u> |
|--|
| <i>Chlamyphilum pneumonia</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i> |
| <p>£ Specie che mostrano sensibilità intermedia naturale.</p> <p>† Gli streptococchi non sono batteri che producono β-lattamasi; la resistenza in questi organismi è dovuta alle alterazioni delle proteine leganti la penicillina (PBP) e, pertanto, gli isolati sensibili sono sensibili solo alla piperacillina. La resistenza alla penicillina non è stata riportata in <i>S. pyogenes</i>.</p> <p>†† Compresa <i>Anaerococcus</i>, <i>Fingoldia</i>, <i>Parvimonas</i>, <i>Peptoniphilus</i> e <i>Peptostreptococcus</i> spp.</p> |

Merino Trial (infezioni del sangue dovute ai produttori di ESBL)

In uno studio clinico prospettico, di non inferiorità, a gruppi paralleli, randomizzato, pubblicato, il trattamento definitivo (cioè basato sulla suscettibilità confermata in vitro) con piperacillina/tazobactam, rispetto a meropenem, non ha determinato una mortalità non inferiore a 30 giorni in pazienti adulti con infezioni del sangue da *E. coli* o *K. pneumoniae* non sensibili a ceftriaxone.

Un totale di 23 su 187 pazienti (12,3 %) randomizzati a piperacillina/tazobactam ha raggiunto l'outcome primario di mortalità a 30 giorni rispetto a 7 su 191 (3,7%) randomizzati a meropenem (differenza di rischio, 8,6% [IC 97,5% unilaterale: ∞-14,5%]; P = 0,90 per non inferiorità). La differenza non ha raggiunto il margine di non inferiorità del 5%.

Gli effetti erano coerenti in un'analisi della popolazione per protocollo, con 18 pazienti su 170 (10,6%) che soddisfacevano l'outcome primario in un gruppo piperacillina/tazobactam rispetto a 7 su 186 (3,8%) nel gruppo meropenem (differenza di rischio, 6,8% [IC 97,5% unilaterale: ∞-12,8%]; P = 0,76 per non inferiorità).

La risoluzione clinica e microbiologica (esiti secondari) entro il giorno 4 si è verificata in 121 su 177 pazienti (68,4%) nel gruppo piperacillina/tazobactam rispetto a 138 su 185 (74,6%), randomizzati a meropenem (differenza di rischio, 6,2% [IC 95%: 15,5 - 3,1%]; P = 0,19). Per gli esiti secondari, i test statistici erano a due code, con un P < 0,05 considerato significativo. In questo studio è stato riscontrato uno squilibrio di mortalità tra i gruppi trattati. È stato ipotizzato che i decessi avvenuti nel gruppo piperacillina/tazobactam fossero correlati a malattie sottostanti piuttosto che all'infezione concomitante.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Piperacillina e Tazobactam Teva viene assorbito bene dopo somministrazione intramuscolare, con una biodisponibilità del 71% per la piperacillina e dell'84% per il tazobactam.

Il picco delle concentrazioni plasmatiche di piperacillina e tazobactam si raggiunge dopo 40-50 minuti dalla somministrazione intramuscolare.

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 recuperato nelle urine. Il tazobactam e il suo metabolita sono eliminati principalmente per escrezione renale, con l'80% della dose somministrata recuperato 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'emivita di piperacillina aumenta di due volte e l'emivita di tazobactam aumenta di quattro volte in pazienti con 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% della dose di piperacillina e il 21% della dose di 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 pre-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo, sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Carcinogenicità

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con piperacillina/tazobactam.

Tossicità riproduttiva

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

Fiala solvente: lidocaina cloridrato monoidrato, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

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

Quando PIPERACILLINA E TAZOBACTAM TEVA 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 TEVA non deve essere miscelato con altre sostanze in una siringa o flacone per infusione, poiché la compatibilità non è stata stabilita.

A causa dell'instabilità chimica, PIPERACILLINA E TAZOBACTAM TEVA non deve essere usato in soluzioni contenenti solo sodio bicarbonato.

PIPERACILLINA E TAZOBACTAM TEVA non deve essere aggiunto a emoderivati o albumine idrolisate.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

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 a 25°C.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

PIPERACILLINA e TAZOBACTAM TEVA 2 g + 0,25 g/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile - 1 flaconcino di vetro Tipo III contenente 2 g di piperacillina monoidrato e 0,25 g di

tazobactam + 1 fiala di vetro di Tipo I contenente 4 ml di soluzione di lidocaina cloridrato monoidrato allo 0,5%.

PIPERACILLINA e TAZOBACTAM TEVA 4 g + 0,5 g polvere per soluzione per infusione - 1 flaconcino di vetro Tipo II contenente 4 g di piperacillina monoidrato e 0,5 g di tazobactam.

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.

A. Somministrazione intramuscolare

Piperacillina e tazobactam Teva 2 g + 0,25 g deve essere ricostituito con la fiala di solvente acclusa alla confezione, contenente 4 ml di soluzione di lidocaina cloridrato monoidrato allo 0,5%.

La fiala di solvente con lidocaina, acclusa alla confezione, deve essere impiegata solo per la somministrazione intramuscolare.

Non superare la dose di 2 g + 0,25 g di piperacillina/tazobactam per sito iniettivo.

Per una corretta ricostituzione osservare la seguente procedura

- 1) Agitare il flaconcino contenente il liofilizzato da ricostituire in modo da ottenere il distacco della polvere dal fondo del flaconcino.
- 2) Rimuovere il cappuccio di plastica con apertura rovesciabile dal flaconcino per scoprire la porzione centrale del tappo di gomma e conservarlo (Fig. 1). Evitare sempre di toccare con la mano la porzione centrale del tappo di gomma.

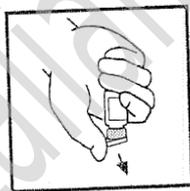


Fig. 1

- 3) Con una siringa prelevare il solvente contenente lidocaina e introdurlo nel flaconcino contenente il liofilizzato.
- 4) Adagiare il cappuccio di plastica sul tappo di gomma per evitare di toccare con le dita la porzione centrale del tappo. Agitare vigorosamente fino a completa dissoluzione della polvere. Sotto agitazione costante, la ricostituzione dovrebbe avvenire entro 10 minuti (Fig. 2).

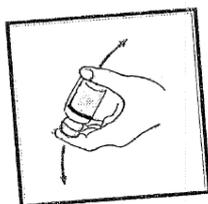


Fig. 2

- 5) Lasciare riposare la soluzione ottenuta fino a scomparsa della schiuma e all'ottenimento di una soluzione limpida. Assicurarsi che non vi siano particelle residue indissolte.
- 6) Rimuovere il cappuccio di plastica e prelevare la soluzione con una siringa da 5 ml per somministrazione intramuscolare.

Dopo la ricostituzione la soluzione deve essere somministrata immediatamente. Le soluzioni non utilizzate

vanno eliminate.

B. Somministrazione endovenosa

Da effettuarsi unicamente da personale sanitario.

Somministrazione endovenosa

Ricostituire il prodotto con la quantità di solvente indicata nella tabella, utilizzando una delle soluzioni compatibili elencate. Agitare fino a dissoluzione; sotto agitazione costante, la ricostituzione dovrebbe avvenire entro 5-10 minuti.

| <i>Contenuto fiala (piperacillina/tazobactam)</i> | <i>Quantità di solvente da aggiungere</i> |
|---|---|
| PIPERACILLINA E TAZOBACTAM TEVA 2 g + 0,25 g | 10 ml |
| PIPERACILLINA E TAZOBACTAM TEVA 4 g + 0,5 g | 20 ml |

Soluzioni compatibili

- Acqua per preparazioni iniettabili.
- Soluzione fisiologica.
- Soluzione fisiologica con alcool benzilico.
- Soluzione fisiologica con parabens.
- Destrosio 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.

Se la ricostituzione è stata effettuata come indicato, la soluzione aspirata conterrà la quantità di piperacillina e tazobactam dichiarata in etichetta.

La soluzione ricostituita può essere ulteriormente diluita al volume desiderato (50-150 ml) tramite uno dei seguenti diluenti compatibili con la somministrazione endovenosa:

- Acqua per preparazioni iniettabili (*il volume massimo raccomandato di acqua per preparazioni iniettabili è di 50 ml per dose*).
- Soluzione fisiologica.
- Soluzione glucosata 5%.
- Destrano 6% in soluzione fisiologica.

Co-somministrazione con aminoglicosidi

A causa dell'inattivazione *in vitro* dell'aminoglicoside da parte degli antibiotici beta-lattamici, si raccomanda di somministrare PIPERACILLINA e TAZOBACTAM TEVA e l'aminoglicoside separatamente. Quando è indicata la terapia concomitante con aminoglicosidi, PIPERACILLINA e TAZOBACTAM TEVA 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

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

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

PIPERACILLINA e TAZOBACTAM TEVA 2 g+0,25 g/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare – 1 flaconcino di polvere + fiala solvente da 4 ml: AIC n. 037666017

PIPERACILLINA e TAZOBACTAM TEVA 4 g + 0,5 g polvere per soluzione per infusione – 1 flaconcino di polvere: AIC n. 037666029

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14 luglio 2009.

Data del rinnovo più recente: 30 aprile 2015.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco