

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Piperacillina e Tazobactam Kabi 2 g + 250 mg/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare

Piperacillina e Tazobactam Kabi 2 g + 250 mg polvere per soluzione per infusione

Piperacillina e Tazobactam Kabi 4 g + 500 mg polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Piperacillina e Tazobactam Kabi 2 g + 250 mg/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare

Ogni flaconcino di polvere contiene:

Principi attivi: piperacillina 2 g (come sale sodico) e tazobactam 250 mg (come sale sodico)

Eccipienti: sodio 4,7 mmol (108 mg)

Piperacillina e Tazobactam Kabi 2 g + 250 mg polvere per soluzione per infusione

Ogni flaconcino di polvere contiene:

Principi attivi: piperacillina 2 g (come sale sodico) e tazobactam 250 mg (come sale sodico)

Eccipienti: sodio 4,7 mmol (108 mg)

Piperacillina e Tazobactam Kabi 4 g + 500 mg polvere per soluzione per infusione

Ogni flaconcino di polvere contiene:

Principi attivi: piperacillina 4 g (come sale sodico) e tazobactam 500 mg (come sale sodico)

Eccipienti: sodio 9,4 mmol (216 mg)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare.

Polvere per soluzione per infusione.

Polvere di colore bianco-biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Adulti e adolescenti

- Polmonite grave, inclusa polmonite nosocomiale e associata a ventilazione

- Infezioni complicate del tratto urinario (inclusa pielonefrite)

- Infezioni intra-addominali complicate

- Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (incluse infezioni del piede diabetico)

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

Piperacillina e Tazobactam Kabi 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 Kabi 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 Kabi dipendono dalla gravità e dalla sede dell'infezione e dai previsti patogeni.

Pazienti adulti e adolescenti

Infezioni

Il dosaggio abituale per adulti e ragazzi dai 12 anni in poi con funzione renale normale è di 2 g + 250 mg di piperacillina e tazobactam ogni 12 ore per via intramuscolare.

Per via endovenosa la dose abituale è 4 g di piperacillina/500 mg 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 + 500 mg di tazobactam, somministrati ogni 6 ore. Questo regime posologico può essere applicabile anche per il trattamento di pazienti con altre infezioni indicate, se particolarmente gravi.

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

Frequenza di trattamento	Piperacillina e Tazobactam Kabi 4 g + 500 mg
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)

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 Kabi (dose raccomandata)
> 40	Non è necessario alcun aggiustamento della dose
20-40	Dose massima consigliata: 4 g + 500 mg ogni 8 ore
< 20	Dose massima consigliata: 4 g + 500 mg ogni 12 ore

Per i pazienti emodializzati, una dose supplementare di piperacillina/tazobactam 2 g + 250 mg deve essere somministrata dopo ogni seduta di dialisi, poiché l'emodialisi elimina il 30%-50% della piperacillina in 4 ore.

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 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 per peso e frequenza di trattamento	Indicazione/malattia
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/500 mg per dose nell'arco di 30 minuti.

Compromissione renale

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

Clearance della creatinina (ml/min)	Piperacillina e Tazobactam Kabi (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 Kabi 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 Kabi 2 g + 250 mg può essere somministrato sia per via intramuscolare che per iniezione endovenosa lenta (durata almeno 3-5 minuti) o per infusione endovenosa (nell'arco di 30 minuti).

La fiala di solvente di lidocaina, acclusa alla confezione di Piperacillina e Tazobactam Kabi 2 g + 250 mg deve essere impiegata solo per somministrazione intramuscolare.

Piperacillina e Tazobactam Kabi 4 g + 500 mg è somministrato per infusione endovenosa (nell'arco di 30 minuti).

Per le istruzioni sulla ricostituzione, vedere paragrafo 6.6.

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, a qualsiasi 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).

Ipersensibilità alla lidocaina (solvente per uso intramuscolare).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Prima di iniziare la terapia con Piperacillina e Tazobactam Kabi 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.

Piperacillina/tazobactam può provocare reazioni avverse cutanee gravi, come sindrome di Stevens-Johnson, la necrolisi epidermica tossica, reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici e pustolosi esantematica acuta generalizzata (ved. Paragrafo 4.8). Se i pazienti sviluppano rash cutaneo devono essere monitorati attentamente e se le lesioni peggiorano piperacillina e 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 Kabi deve essere interrotta.

La terapia con Piperacillina e Tazobactam Kabi 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.

Linfoistiocitosi 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.

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

Come per il trattamento con altre penicilline, complicanze neurologiche sotto forma di convulsioni possono verificarsi quando si somministrano dosi elevate, soprattutto in pazienti con alterata funzionalità renale (vedere paragrafo 4.8).

Piperacillina e Tazobactam 2 g + 250 mg

Questo medicinale contiene 108 mg di sodio per flaconcino equivalente a 5,4% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Piperacillina e Tazobactam 4 g + 0,5g

Questo medicinale contiene 216 mg di sodio per flaconcino equivalente a 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.

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.

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.

La cosomministrazione di piperacillina/tazobactam e vancomicina può essere associata ad un aumento di incidenza di danno renale acuto (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Miorilassanti non depolarizzanti

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

Anticoagulanti

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

Aminoglicosidi

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

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

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

Vancomicina

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 di farmacocinetica tra piperacillina/tazobactam e vancomicina.

Effetti sui test di laboratorio

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

La reazione avversa segnalata più comunemente è la diarrea (che si verifica in 1 paziente su 10).

Tra le reazioni avverse più gravi, colite pseudomembranosa e necrolisi epidermica tossica 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 secondo la nomenclatura MedDRA. All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune $\geq 1/100, < 1/10$	Non comune $\geq 1/1.000, < 1/100$	Raro $\geq 1/10.000, < 1/1.000$	Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni		Infezione da Candida*		Colite pseudo-membranosa	
Patologie del sistema emolinfopoi etico		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			Delirio*
Patologie del sistema nervoso		Mal di testa	Crisi convulsive*		
Patologie vascolari			Ipotensione, flebite, tromboflebit e, vampate		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Epistassi	Polmonite eosinofila
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Dolore addominale, vomito, stipsi, nausea, dispepsia		Stomatite	
Patologie epatobiliari					Epatite*, ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash, prurito	Eritema multiforme*, orticaria, rash maculopapulare*	Necrolisi epidermica tossica*	Sindrome di Stevens-Johnson*, dermatite esfoliativa, reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)*, pustolosi esantematica acuta

*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.

Effetti della classe degli antibiotici beta-lattamici

Gli antibiotici beta-lattamici, inclusa la 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 <https://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 betalattamasi; codice ATC: J01C R05

Meccanismo d'azione

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

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

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

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

Meccanismo di resistenza

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

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

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

Breakpoints

Breakpoint clinici della MIC definiti da EUCAST per piperacillina/tazobactam (Tabella dei Breakpoint clinici definiti da EUCAST versione 10.0, valida dal 01/01/2020

Ai fini dei test della sensibilità, la concentrazione di tazobactam è fissata a 4 mg/L.

Agente patogeno	Breakpoint correlati alla specie (S≤/R>), mg/L di piperacillina
<i>Enterobacterales</i> (in precedenza Enterobacteriaceae)	8/16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<0,001/16 ¹
<i>Staphylococcus species</i>	-2
<i>Enterococcus species</i>	-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
Anaerobi Gram-positivi (ad eccezione del <i>Clostridioides difficile</i>)	8/16
Anaerobi Gram-negativi	8/16
Breakpoint non correlati alla specie (PK/PD)	4/16

¹ Per diversi agenti, EUCAST ha introdotto breakpoints che classificano gli organismi wild-type (organismi senza meccanismi di resistenza acquisita all'agente rilevabili fenotipicamente) 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 risultano sensibili alla benzilpenicillina e alla cefoxitina possono essere riportati come sensibili a tutte le penicilline. Gli stafilococchi che risultano resistenti alla benzilpenicillina ma sensibili alla cefoxitina sono sensibili alle combinazioni di inibitori delle β -lattamasi, alle isoxazolilpenicilline (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 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 della beta-lattamasi).

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

⁴ La sensibilità dello streptococco dei gruppi A, B, C e G alle penicilline è desunta dalla sensibilità alla benzilpenicillina ad eccezione della fenossimetilpenicillina e delle isoxazolilpenicilline per lo streptococco del gruppo B. Gli streptococchi dei gruppi A, B, C e G non producono beta-lattamasi. L'aggiunta di un inibitore della 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 specie selezionate, pertanto è auspicabile acquisire informazioni locali sulla resistenza, in particolare nel trattamento di infezioni gravi. Se necessario, chiedere la consulenza di un esperto quando la prevalenza locale della resistenza è tale da rendere dubbia l'utilità dell'agente, almeno in alcuni tipi di infezioni.

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 sensibili all'ampicillina o alla penicillina)
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (solo isolati sensibili alla meticillina)
Specie <i>Staphylococcus</i> , <i>coagulasi-negativo</i> (solo isolati sensibili alla meticillina)
<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 influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<u>Microrganismi anaerobi Gram-positivi</u>
Specie <i>Clostridium</i>
Specie <i>Eubacterium</i>
Cocchi anaerobi Gram- positivi ^{††}
<u>Microrganismi anaerobi Gram-negativi</u>
Gruppo <i>Bacteroides fragilis</i>
Specie <i>Fusobacterium</i>
Specie <i>Porphyromonas</i>
Specie <i>Prevotella</i>
SPECIE PER LE QUALI LA RESISTENZA ACQUISITA PUO' 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> [§]
<i>Citrobacter freundii</i>
Specie <i>Enterobacter</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Providencia ssp.</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Specie <i>Serratia</i>
ORGANISMI INTRINSECAMENTE RESISTENTI
<u>Microrganismi aerobi Gram-positivi</u>
<i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Microrganismi aerobi Gram-negativi</u>
<i>Burkholderia cepacia</i>
Specie <i>Legionella</i>
<i>Ochrobactrum anthropi</i>

<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Altri microorganismi</u>
<i>Chlamydophila pneumonia</i>
<i>Mycoplasma pneumonia</i>
<p>^sSpecie che mostrano sensibilità intermedia naturale.</p> <p>[†] Gli streptococchi non sono batteri produttori di β-lattamasi; la resistenza in questi organismi è dovuta ad alterazioni delle proteine leganti la penicillina (PBP) e, pertanto, gli isolati sensibili sono sensibili alla sola piperacillina. La resistenza alla penicillina non è stata segnalata in <i>S. pyogenes</i>.</p> <p>^{††} Compresi <i>Anaerococcus</i>, <i>Finegoldia</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. E' 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 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 riscontra 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 μ g/ml e 34 μ g/ml.

Distribuzione

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

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

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

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

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

Popolazioni speciali

Insufficienza epatica e renale

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'aumento dell'emivita è pari a due volte e quattro volte rispettivamente per la piperacillina e il tazobactam, rispetto ai pazienti con funzione renale nella norma.

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

Popolazione pediatrica

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

Pazienti anziani

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

Razza

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Uno studio sulla fertilità e sulla riproduzione generale nel ratto con somministrazione intraperitoneale di tazobactam o dell'associazione piperacillina/tazobactam ha segnalato una riduzione delle dimensioni della prole e un aumento del numero di feti con ritardo dell'ossificazione e alterazioni delle coste, in concomitanza con tossicità materna. La fertilità della generazione F1 e lo sviluppo embrionale della generazione F2 non sono risultati compromessi.

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Fiala solvente: lidocaina cloridrato, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

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

Quando Piperacillina e Tazobactam Kabi 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.

In caso di somministrazione per via intramuscolare la piperacillina e tazobactam e gli aminoglicosidi devono essere ricostituiti e somministrati separatamente in diversi siti iniettivi.

Piperacillina e Tazobactam Kabi 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 Kabi non deve essere usato in soluzioni contenenti solo sodio bicarbonato.

Piperacillina e Tazobactam Kabi non deve essere aggiunto a emoderivati o albumine idrolizzate.

6.3 Periodo di validità

2 anni

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino polvere: vetro di tipo II

Fiala solvente (4 ml di lidocaina 0,5%): vetro di tipo I

Confezioni:

- Piperacillina e Tazobactam Kabi 2 g + 250 mg/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare: 1 flaconcino polvere e 1 fiala solvente (lidocaina 0,5%)

- Piperacillina e Tazobactam Kabi 2 g + 250 mg polvere per soluzione per infusione: 10 flaconcini polvere.

- Piperacillina e Tazobactam Kabi 4 g + 500 mg polvere per soluzione per infusione: 1 flaconcino polvere o 10 flaconcini polvere.

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. Uso intramuscolare

PIPERACILLINA E TAZOBACTAM KABI 2 g + 250 mg deve essere ricostituito con la fiala solvente acclusa alla confezione, contenente 4 ml di soluzione di lidocaina 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 + 250 mg di piperacillina e tazobactam per sito iniettivo.

Per una corretta ricostituzione osservare la seguente procedura:

- 1) Agitare il flaconcino contenente la polvere 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.

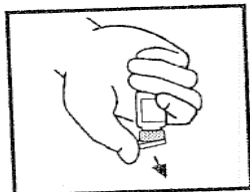


Fig. 1

- 3) Con una siringa prelevare il solvente contenente lidocaina e introdurlo nel flaconcino contenente la polvere.
- 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).

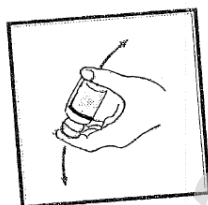


Fig. 2

- 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 indisciolte.
- 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. Uso endovenoso

Ricostituire ogni flaconcino con il volume di solvente indicato nella tabella seguente, utilizzando uno dei solventi compatibili per la ricostituzione. Agitare con movimento rotatorio fino alla dissoluzione. Se agitata con movimento rotatorio costante, la ricostituzione avviene in genere entro 5-10 minuti (per i dettagli sulla manipolazione, vedere sotto).

Contenuto del flaconcino	Volume di solvente da aggiungere al flaconcino
2 g/250 mg (2 g di piperacillina e 250 mg di tazobactam)	10 ml
4 g/500 mg (4 g di piperacillina e 500 mg di tazobactam)	20 ml

Solventi compatibili per la ricostituzione

Soluzione fisiologica

Soluzione fisiologica con alcool benzilico

Soluzione fisiologica con parabens

Acqua per preparazioni iniettabili (volume massimo raccomandato per ogni dose: 50 ml)

Destrosio 5%

Agitare il flaconcino contenente la polvere 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 la polvere. 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 per preparazioni iniettabili (il volume massimo raccomandato per ogni dose: 50 ml)

Soluzione fisiologica

Glucosio 5%

Destrano 6% in sodio cloruro allo 0,9%

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 Kabi e l'aminoglicoside separatamente. Quando è indicata la terapia concomitante con aminoglicosidi, Piperacillina e Tazobactam Kabi 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

Fresenius Kabi Italia S.r.l. - Via Camagre, 41 - 37063 Isola della Scala Verona

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

PIPERACILLINA E TAZOBACTAM KABI 2 g + 250 mg/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare - 1 flaconcino polvere + 1 fiala solvente 4 ml

AIC 037353012

PIPERACILLINA E TAZOBACTAM KABI 4 g + 500 mg polvere per soluzione per infusione - 1 flaconcino polvere

AIC 037353024

PIPERACILLINA E TAZOBACTAM KABI 2 g + 250 mg polvere per soluzione per infusione - 10 flaconcini polvere

AIC 037353036

PIPERACILLINA E TAZOBACTAM KABI 4 g + 500 mg polvere per soluzione per infusione - 10 flaconcini di polvere

AIC 037353048

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Giugno 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO