

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Piperacillina/Tazobactam Hospira 2 g/0,25 g polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Ogni flaconcino di Piperacillina/Tazobactam Hospira 2 g/0,25 g polvere per soluzione per infusione contiene 4,72 mmol (109 mg) di sodio.

Eccipienti:

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione

Polvere bianca o biancastra

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Piperacillina/tazobactam è indicata nel trattamento delle seguenti infezioni negli adulti e bambini di età superiore ai 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/tazobactam può essere usata nel trattamento di pazienti neutropenici con febbre avente sospetta origine da infezioni batteriche.

Bambini da 2 a 12 anni

- Infezioni intra-addominali complicate

Piperacillina/tazobactam può essere usata 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/tazobactam dipendono dalla gravità e dalla sede dell'infezione e dai previsti patogeni.

Pazienti adulti e adolescenti

Infezioni

La dose abituale è 4 g di piperacillina / 0,5 g di tazobactam somministrati ogni 8 ore.

Per la polmonite nosocomiale e le infezioni batteriche nei pazienti neutropenici, la dose raccomandata è 4 g di piperacillina / 0,5 g di tazobactam, somministrati ogni 6 ore. Questo regime posologico può essere applicabile anche per il trattamento di pazienti con altre infezioni indicate, se particolarmente gravi.

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

Frequenza di trattamento	Piperacillina/tazobactam 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)

Compromissione renale

La dose endovenosa deve essere regolata 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/tazobactam (dosaggio raccomandato)
> 40	Non è richiesto 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 in emodialisi deve essere somministrata una dose aggiuntiva di piperacillina tazobactam 2 g / 0,25 g dopo ogni seduta dialitica perchè l'emodialisi rimuove dal 30%-50% di piperacillina in 4 ore.

Compromissione epatica

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

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 corporeo e	Indicazione/condizione
---------------------------------	-------------------------------

frequenza di trattamento	
80 mg di piperacillina/10 mg di tazobactam per kg di peso corporeo/ogni 6 ore	Bambini neutropenici con febbre sospetta essere secondaria a infezioni batteriche*
100 mg di piperacillina/ 12,5 mg di tazobactam per kg di peso corporeo/ogni 8 ore	Infezioni complicate intra-addominali*

* Non deve superare il massimo di 4 g/0,5 g per dose ogni 30 minuti.

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 i 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/tazobactam (dose raccomandata)
> 50	Non è richiesto 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/tazobactam nei bambini di età compresa tra 0- 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 5-14 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/tazobactam 2 g/0,25 g è somministrata per infusione endovenosa (nell'arco di 30 minuti).

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi, a qualsiasi altro agente antibatterico penicillinico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

Anamnesi positiva per reazione allergica grave acuta a qualsiasi altro principio attivo beta-lattamico (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/tazobactam 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.

Sono state riportate in pazienti trattati con piperacillina/tazobactam gravi reazioni cutanee, quali la sindrome di Stevens-Johnson, la necrolisi epidermica tossica e reazioni al medicinale con eosinofilia e sintomi sistemici (vedere paragrafo 4.8). Se i pazienti sviluppano un rash cutaneo, dovrebbero essere strettamente monitorati e dovrebbe essere sospeso il trattamento con piperacillina/ tazobactam se le lesioni progrediscono.

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/tazobactam deve essere interrotta.

La terapia con piperacillina/tazobactam può provocare l'insorgenza di organismi resistenti che possono causare superinfezioni.

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

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

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

Ogni flaconcino di Piperacillina/Tazobactam Hospira 2 g/0,25 g polvere per soluzione per infusione contiene 4,72 mmol (109 mg) di sodio. Ciò deve essere tenuto in considerazione nei pazienti che seguono una dieta con apporto di sodio controllato.

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

Compromissione renale

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

In un'analisi secondaria utilizzando dati di un grande studio multicentrico controllato randomizzato, quando è stata esaminata la velocità di filtrazione glomerulare (GFR) dopo la somministrazione di antibiotici frequentemente utilizzati in pazienti in condizioni critiche, l'uso di piperacillina/tazobactam è stato associato a un tasso inferiore di miglioramento reversibile della GFR rispetto ad altri antibiotici. Questa analisi secondaria ha portato a concludere che piperacillina/tazobactam era una causa di ritardo nel recupero della funzionalità renale in questi pazienti.

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

Aminoglicosidi

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

L'inattivazione di tobramicina e gentamicina da parte della piperacillina è stata dimostrata in pazienti con grave insufficienza renale.
Per informazioni relative alla somministrazione di piperacillina / tazobactam con aminoglicosidi, vedere i paragrafi 6.2 e 6.6.

Vancomicina

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

Effetti sui test di laboratorio

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

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di piperacillina/tazobactam 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 e di usare 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 la colite pseudomembranosa e la necrosi epidermica tossica si verificano da 1 a 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 il termine preferito (*preferred term*) 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)
Infezione e infestazione		Candidiasi			
Patologie del sistema emolinfopoietico		Trombocitopenia, anemia, positività al test di Coombs diretto, tempo di tromboplastina parziale attivato prolungato	Leucopenia, tempo di protrombina prolungato,	Agranulocitosi, epistassi,	Pancitopenia, neutropenia, porpora, tempo di sanguinamento prolungato, anemia emolitica, eosinofilia, piastrinosi
Disturbi del sistema immunitario					Reazione anafilattoide, reazione anafilattica, shock anafilattoide, shock anafilattico, ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e		Riduzione dell'albumin	Ipokaliemia, glucosio		

della nutrizione		a ematica, riduzione delle proteine ematiche totali	ematico diminuito		
Patologie del sistema nervoso		Cefalea, insonnia			
Patologie vascolari			Ipotensione, tromboflebite, flebite, vampate		
Patologie gastrointestinali	Diarrea,	Dolore addominale, vomitio, nausea, costipazione, dispepsia		Colite pseudo-membranosa, stomatite,	
Patologie epatobiliari		Alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata	Bilirubina ematica aumentata,		Epatite, ittero, gamma-glutamyl-transferasi aumentata
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea, prurito	Eritema multiforme, orticaria, esantema maculopapulare	Necrolisi epidemica tossica	Sindrome di Stevens-Johnson, dermatite bollosa, reazione al medicinale con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo			Artralgia, mialgia		
Patologie renali ed urinarie		Creatinina ematica			Insufficienza renale, nefrite

		aumentata, urea ematica aumentata			tubulointerstiziale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Piressia, reazione nella sede di iniezione	Brividi		

La terapia con la piperacillina è stata associata a un aumento dell'incidenza di febbre ed eruzione cutanea nei pazienti con fibrosi cistica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Antibatterici per uso sistemico, Associazioni di penicilline inclusi gli inibitori della beta-lattamasi: codice ATC: J01C R05

Meccanismo di azione

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

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

Relazione farmacocinetica / farmacodinamica

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

Meccanismo di resistenza

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

*Inattivazione del componente piperacillina da parte delle betalattamasi che non sono inibite dal tazobactam; betalattamasi della classe molecolare B, C e D. Inoltre, il tazobactam non fornisce protezione dalle betalattamasi a spettro esteso (ESBL) nei gruppi enzimatici della classe molecolare A e D.

*Alterazione delle proteine di legame con la penicillina (PBP), che comporta la riduzione dell'affinità della piperacillina per il bersaglio molecolare nei batteri.

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

Breakpoints

Breakpoint clinici della MIC definiti da EUCAST per piperacillina / tazobactam (2009-12-02, v 1). Ai fini dei test della sensibilità, la concentrazione di tazobactam è fissata a 4 mg/l	
Patogeno	Breakpoint correlati alla specie ($S \leq / R >$)
<i>Enterobacteriaceae</i>	8/16
<i>Pseudomonas</i>	16/16
Anaerobi Gram-negativi e Gram-positivi	8/16
Breakpoint non correlati alla specie	4/16

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

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

Sensibilità

La prevalenza della resistenza acquisita può variare geograficamente e con il tempo per specie selezionate è auspicabile ottenere i dati locali sulla resistenza soprattutto per il trattamento delle infezioni gravi.

La consulenza di un esperto deve essere richiesta laddove la prevalenza della resistenza locale sia tale che l'utilità del farmaco possa essere messa in discussione in almeno alcuni tipi di infezioni.

Raggruppamento di specie pertinenti secondo la sensibilità a piperacillina/tazobactam

Agenzia Italiana del Farmaco

SPECIE COMUNEMENTE SENSIBILI
<u>Microorganismi aerobi Gram-positivi</u>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> , sensibile alla meticillina [£]
Specie <i>Staphylococcus</i> , coagulasi- negativo, sensibile alla meticillina
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococchi del gruppo B</i>
<u>Microorganismi aerobi Gram-negativi</u>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Haemophilus influenza</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<u>Microorganismi anaerobi Gram-positivi</u>
Specie <i>Clostridium</i> _
Specie <i>Eubacterium</i> _
Specie <i>Peptostreptococcus</i> _
<u>Microorganismi aerobi Gram-negativi</u>
<u>Gruppo <i>Bacteroides fragilis</i>_</u>
Specie <i>Fusobacterium</i>
Specie <i>Porphyromonas</i>
Specie <i>Prevotella</i>
SPECIE PER LE QUALI LA RESISTENZA ACQUISITA PUO' COSTITUIRE UN PROBLEMA
<u>Microorganismi aerobi Gram-positivi</u>
<i>Enterococcus faecium</i> ^{§,±}
<i>Streptococcus pneumonia</i>
Gruppo <i>Streptococcus viridans</i>
<u>Microorganismi aerobi Gram-negativi</u>
<i>Acinetobacter baumannii</i> [§]
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Citrobacter freundii</i>

Specie <i>Enterobacter</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella pneumonia</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Providencia ssp.</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia species</i>
ORGANISMI INTRINSICAMENTE RESISTENTI
<u>Microrganismi aerobi Gram-positivi</u>
<i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Microrganismi aerobi Gram-negativi</u>
Specie <i>Legionella</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^{+,§}
<u>Altri microrganismi</u>
<i>Chlamydia pneumonia</i>
<i>Mycoplasma pneumonia</i>
<p>[§] Specie che mostrano sensibilità intermedia naturale</p> <p>⁺ Specie per cui sono stati osservati elevati tassi di resistenza (superiori al 50%) in una o più aree/paesi/regioni all'interno dell'UE.</p> <p>[£] Tutti gli stafilococchi resistenti alla meticillina sono resistenti a piperacillina/tazobactam.</p>

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

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

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

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

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

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

Popolazioni speciali

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

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

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

Popolazione pediatrica

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

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.

Differenze etniche

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 preclinici di studi convenzionali di tossicità cronica e di genotossicità non rivelano alcun rischio particolare per l'uomo. Non sono stati condotti studi di carcinogenesi con l'associazione piperacillina/tazobactam.

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

Nessuno.

6.2 Incompatibilità

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

Laddove l'associazione piperacillina/tazobactam venga somministrata insieme ad altri antibiotici (ad esempio gli aminoglicosidi), questi devono essere somministrati separatamente. La miscelazione degli antibiotici beta-lattamici con un aminoglicoside *in vitro* può causare l'inattivazione dell'aminoglicoside.

Non essendo stata dimostrata la compatibilità, piperacillina/tazobactam non deve essere miscelata nella stessa siringa o nello stesso flacone di infusione insieme ad altre sostanze.

A meno che la compatibilità non sia stata comprovata, l'associazione piperacillina/tazobactam deve essere somministrata disgiuntamente da altri farmaci attraverso un set di infusione a parte.

A causa dell'instabilità chimica, l'associazione piperacillina/tazobactam non deve essere impiegata insieme a soluzioni contenenti bicarbonato di sodio.

La soluzione Ringer lattato non è compatibile con l'associazione piperacillina/tazobactam.

L'associazione piperacillina/tazobactam non deve essere addizionata a prodotti ematici né a idrosilati di albumina.

6.3 Periodo di validità

Nel suo flaconcino integro: 2 anni

Soluzioni infusionali diluite

Dopo ricostituzione, la stabilità chimico-fisica dell'associazione piperacillina/tazobactam in uso è stata dimostrata per 24 ore tra 2°C e 8°C.

Da un punto di vista microbiologico, una volta aperto, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non superano le 24 ore tra 2°C e 8°C, a meno che la ricostituzione avvenga in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Speciali Precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non necessita di particolari condizioni di conservazione.

Conservare i flaconcini nella loro confezione originale.

Per le modalità di conservazione dopo ricostituzione del medicinale consultare il paragrafo 6.3

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro Tipo I con chiusura di gomma bromobutilica e sigillo flip off.

Contenuto per confezione: 1 o 12 flaconcini per confezione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La ricostituzione e diluizione deve avvenire in condizioni asettiche. La soluzione deve essere ispezionata visivamente prima dell'uso per la presenza di particolato e discolorazione. La soluzione può essere utilizzata solo se trasparente e senza particelle visibili.

Uso endovenoso

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

Contenuto del flaconcino	Volume di solvente* da aggiungere al flaconcino
2 g / 0,25 g (2 g piperacillina e 0,25 g tazobactam)	10 ml

* Solventi compatibili per la ricostituzione

- 0.9% (9 mg/ml) soluzione iniettabile di cloruro di sodio
- Acqua sterile per preparazioni iniettabili⁽¹⁾
- Glucosio 5%

⁽¹⁾ Massimo volume raccomandato di acqua sterile per preparazioni iniettabili per dose è 50 ml.

Le soluzioni ricostituite devono essere estratte dal flaconcino con una siringa. Una volta ricostituito secondo le istruzioni, il contenuto del flaconcino estratto con la siringa conterrà il contenuto dichiarato in etichetta di piperacillina e tazobactam.

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

- 0,9 % (9 mg/ml) soluzione di sodio cloruro iniettabile
- Glucosio 5 %

Vedere il paragrafo 6.2 per le incompatibilità.

Eventuale medicinale non utilizzato o i rifiuti derivati da questo medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente .

Confezione monouso. Eliminare eventuali residui di prodotto non utilizzato.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hospira Italia S.r.l.
Via Orazio, 20/22
80122 Napoli

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

039057017 - "2 G/0.25 G Polvere Per Soluzione per Infusione"
1 Flaconcino di Vetro
039057029 - "2 G/0.25 G Polvere Per Soluzione per Infusione"
12 Flaconcini di Vetro

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20/07/2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Piperacillina/Tazobactam Hospira 4 g/0,45 g polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Ogni flaconcino di Piperacillina/Tazobactam Hospira 4 g/0,5 g polvere per soluzione per infusione contiene 9,44 mmol (217 mg) di sodio.

Eccipienti:

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione

Polvere bianca o biancastra

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.2 Indicazioni terapeutiche

Piperacillina/tazobactam è indicata nel trattamento delle seguenti infezioni negli adulti e bambini di età superiore ai 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/tazobactam può essere usata nel trattamento di pazienti neutropenici con febbre avente sospetta origine da infezioni batteriche.

Bambini da 2 a 12 anni

- Infezioni intra-addominali complicate

Piperacillina/tazobactam può essere usata 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.

4.3 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose e la frequenza di somministrazione di piperacillina/tazobactam dipendono dalla gravità e dalla sede dell'infezione e dai previsti patogeni.

Pazienti adulti e adolescenti

Infezioni

La dose abituale è 4 g di piperacillina / 0,5 g di tazobactam somministrati ogni 8 ore.

Per la polmonite nosocomiale e le infezioni batteriche nei pazienti neutropenici, la dose raccomandata è 4 g di piperacillina/0,5 g di tazobactam, somministrati ogni 6 ore. Questo regime posologico può essere applicabile anche per il trattamento di pazienti con altre infezioni indicate, se particolarmente gravi.

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

Frequenza di trattamento	Piperacillina/tazobactam 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)

Compromissione renale

La dose endovenosa deve essere regolata 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/tazobactam (dosaggio raccomandato)
> 40	Non è richiesto 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 in emodialisi deve essere somministrata una dose aggiuntiva di piperacillina/tazobactam 2 g / 0,25 g dopo ogni seduta dialitica perchè l'emodialisi rimuove dal 30%-50% di piperacillina in 4 ore.

Compromissione epatica

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

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 corporeo e frequenza di trattamento	Indicazione/condizione
80 mg di piperacillina/10 mg di	Bambini neutropenici con febbre sospetta

tazobactam per kg di peso corporeo/ogni 6 ore	essere secondaria a infezioni batteriche*
100 mg di piperacillina/ 12,5 mg di tazobactam per kg di peso corporeo/ogni 8 ore	Infezioni complicate intra-addominali*

* Non deve superare il massimo di 4 g/0,5 g per dose ogni 30 minuti.

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 i 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/tazobactam (dose raccomandata)
> 50	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose
≤ 50	70 mg di piperacillina/8,75 mg di tazobactam/kg ogni 8 ore

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

Usa nei bambini al di sotto di 2 anni

La sicurezza e l'efficacia di piperacillina/tazobactam nei bambini di età compresa tra 0- 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 5-14 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/tazobactam 4 g/0, 5 g è somministrata per infusione endovenosa (nell'arco di 30 minuti).

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi, a qualsiasi altro agente antibatterico penicillinico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nella sezione 6.1.

Anamnesi positiva per reazione allergica grave acuta a qualsiasi altro principio attivo beta-lattamico (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/tazobactam 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.

Sono state riportate in pazienti trattati con piperacillina/tazobactam gravi reazioni cutanee, quali la sindrome di Stevens-Johnson, la necrolisi epidermica tossica e reazioni al medicinale con eosinofilia e sintomi sistemici (vedere paragrafo 4.8). Se i pazienti sviluppano un rash cutaneo, dovrebbero essere strettamente monitorati e dovrebbe essere sospeso il trattamento con piperacillina/ tazobactam se le lesioni progrediscono.

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/tazobactam deve essere interrotta.

La terapia con piperacillina/tazobactam può provocare l'insorgenza di organismi resistenti che possono causare superinfezioni.

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

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

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

Ogni flaconcino di Piperacillina/Tazobactam Hospira 4 g/0,5 g polvere per soluzione per infusione contiene 9,44 mmol (217 mg) di sodio. Ciò deve essere tenuto in considerazione nei pazienti che seguono una dieta con apporto di sodio controllato. Ipokaliemia può verificarsi nei pazienti con basse riserve di potassio, o nei pazienti che ricevono medicinali concomitanti che possono abbassare i livelli di potassio. In

tali pazienti, potrebbe essere opportuno eseguire determinazioni periodiche degli elettroliti.

Compromissione renale

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

In un'analisi secondaria utilizzando dati di un grande studio multicentrico controllato randomizzato, quando è stata esaminata la velocità di filtrazione glomerulare (GFR) dopo la somministrazione di antibiotici frequentemente utilizzati in pazienti in condizioni critiche, l'uso di piperacillina/tazobactam è stato associato a un tasso inferiore di miglioramento reversibile della GFR rispetto ad altri antibiotici. Questa analisi secondaria ha portato a concludere che piperacillina/tazobactam era una causa di ritardo nel recupero della funzionalità renale in questi pazienti.

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

Aminoglicosidi

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

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

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

Vancomicina

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

Effetti sui test di laboratorio

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

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di piperacillina/tazobactam 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).

4.8 Effetti sulla capacità di guidare e di usare 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 la colite pseudomembranosa e la necrolisi epidermica tossica si verificano da 1 a 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 il termine preferito (*preferred term*) 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 $\geq 1/10$	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 valutabile dai dati disponibili)
Infezioni e infestazioni		Candidiasi			
Patologie del sistema emolinfopoietico		Trombocitopenia, anemia, positività al test di Coombs diretto, tempo di tromboplastina parziale attivato prolungato	Leucopenia, tempo di protrombina prolungato	Agranulocitosi, epistassi	Pancitopenia, neutropenia, porpora, tempo di sanguinamento prolungato, anemia emolitica, eosinofilia, piastrinosi
Disturbi del sistema immunitario					Reazione anafilattoide, reazione anafilattica, shock anafilattoide, shock anafilattico, ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Riduzione dell'albuminemia, riduzione delle proteine ematiche totali	Ipokaliemia, glucosio ematico diminuito		
Patologie del		Cefalea,			

sistema nervoso		insonnia			
Patologie vascolari			Ipotensione, tromboflebite, flebite, vampate		
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Dolore addominale, vomito, nausea, costipazione, dispepsia		Colite pseudo-membranosa, stomatite	
Patologie epatobiliari		Alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata	Bilirubina ematica aumentata,		Epatite, ittero, gamma-glutamilttransferasi aumentata
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea, prurito	Eritema multiforme, orticaria, esantema maculopapulare	Necrolisi epidermica tossica	Sindrome di Stevens-Johnson, dermatite bollosa, reazione al medicinale con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo			Artralgia, mialgia		
Patologie renali ed urinarie		Creatinina ematica aumentata, urea ematica aumentata			Insufficienza renale, nefrite tubulointerstiziale
Patologie sistemiche		Piressia, reazione	Brividi		

condizioni relative alla sede di somministrazione		nella sede di iniezione			
--	--	-------------------------	--	--	--

La terapia con la piperacillina è stata associata a un aumento dell'incidenza di febbre ed eruzione cutanea nei pazienti con fibrosi cistica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Antibatterici per uso sistemico, Associazioni di penicilline inclusi gli inibitori della beta-lattamasi: codice ATC: J01C R05

Meccanismo di azione

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

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

Relazione farmacocinetica / farmacodinamica

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

Meccanismo di resistenza

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

*Inattivazione del componente piperacillina da parte delle betalattamasi che non sono inibite dal tazobactam; betalattamasi della classe molecolare B, C e D. Inoltre, il tazobactam non fornisce protezione dalle betalattamasi a spettro esteso (ESBL) nei gruppi enzimatici della classe molecolare A e D.

*Alterazione delle proteine di legame con la penicillina (PBP), che comporta la riduzione dell'affinità della piperacillina per il bersaglio molecolare nei batteri.

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

Breakpoints

Breakpoint clinici della MIC definiti da EUCAST per piperacillina / tazobactam (2009-12-02, v 1). Ai fini dei test della sensibilità, la concentrazione di tazobactam è fissata a 4 mg/l	
Patogeno	Breakpoint correlati alla specie (S ≤ /R >)
<i>Enterobacteriaceae</i>	8/16
<i>Pseudomonas</i>	16/16
Anaerobi Gram-negativi e Gram-positivi	8/16
Breakpoint non correlati alla specie	4/16

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

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

Sensibilità

La prevalenza della resistenza acquisita può variare geograficamente e con il tempo per specie selezionate è auspicabile ottenere i dati locali sulla resistenza soprattutto per il trattamento delle infezioni gravi.

La consulenza di un esperto deve essere richiesta laddove la prevalenza della resistenza locale sia tale che l'utilità del farmaco possa essere messa in discussione in almeno alcuni tipi di infezioni.

Raggruppamento di specie pertinenti secondo la sensibilità a piperacillina/tazobactam
SPECIE COMUNEMENTE SENSIBILI
<u>Microrganismi aerobi Gram-positivi</u>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>

<i>Staphylococcus aureus</i> , sensibile alla meticillina [£]
Specie <i>Staphylococcus</i> , <i>coagulasi-</i> negativo, sensibile alla meticillina
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococchi</i> del gruppo B
<u>Microorganism aerobi Gram-negativi</u>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Haemophilus influenza</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<u>Microorganismi anaerobi Gram-positivi</u>
Specie <i>Clostridium</i> _
Specie <i>Eubacterium</i> _
Specie <i>Peptostreptococcus</i> _
<u>Microorganismi aerobi 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>Microorganismi aerobi Gram-positivi</u>
<i>Enterococcus faecium</i> ^{§,+}
<i>Streptococcus pneumonia</i>
Gruppo <i>Streptococcus viridans</i>
<u>Microorganismi aerobi Gram-negativi</u>
<i>Acinetobacter baumannii</i> [§]
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
Specie <i>Enterobacter</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella pneumonia</i>
<i>Morganella morganii</i>

<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Providencia ssp.</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia species</i>
ORGANISMI INTRINSICAMENTE RESISTENTI
<u>Microrganismi aerobi Gram-positivi</u>
<i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Microrganismi aerobi Gram-negativi</u>
Specie <i>Legionella</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^{+,§}
<u>Altri microrganismi</u>
<i>Chlamydophila pneumonia</i>
<i>Mycoplasma pneumonia</i>
§ Specie che mostrano sensibilità intermedia naturale + Specie per cui sono stati osservati elevati tassi di resistenza (superiori al 50%) in una o più aree/paesi/regioni all'interno dell'UE. £ Tutti gli stafilococchi resistenti alla meticillina sono resistenti a piperacillina/tazobactam.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

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

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

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

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

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

Popolazioni speciali

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

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

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

Popolazione pediatrica

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

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.

Differenze etniche

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 preclinici di studi convenzionali di tossicità cronica e di genotossicità non rivelano alcun rischio particolare per l'uomo. Non sono stati condotti studi di carcinogenesi con l'associazione piperacillina/tazobactam.

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

6.2 Elenco degli eccipienti

Nessuno.

6.2 Incompatibilità

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

Laddove l'associazione piperacillina/tazobactam venga somministrata insieme ad altri antibiotici (ad esempio gli aminoglicosidi), questi devono essere somministrati separatamente. La miscelazione degli antibiotici beta-lattamici con un aminoglicoside *in vitro* può causare l'inattivazione dell'aminoglicoside.

Non essendo stata dimostrata la compatibilità, piperacillina/tazobactam non deve essere miscelata nella stessa siringa o nello stesso flacone di infusione insieme ad altre sostanze.

A meno che la compatibilità non sia stata comprovata, l'associazione piperacillina/tazobactam deve essere somministrata disgiuntamente da altri farmaci attraverso un set di infusione a parte.

A causa dell'instabilità chimica, l'associazione piperacillina/tazobactam non deve essere impiegata insieme a soluzioni contenenti bicarbonato di sodio.

La soluzione Ringer lattato non è compatibile con l'associazione piperacillina/tazobactam.

L'associazione piperacillina/tazobactam non deve essere addizionata a prodotti ematici né a idrosilati di albumina.

6.3 Periodo di validità

Nel suo flaconcino integro: 2 anni

Soluzioni infusionali diluite

Dopo ricostituzione, la stabilità chimico-fisica dell'associazione piperacillina/tazobactam in uso è stata dimostrata per 24 ore tra 2°C e 8°C.

Da un punto di vista microbiologico, una volta aperto, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non superano le 24 ore tra 2°C e 8°C, a meno che la ricostituzione avvenga in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Speciali Precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non necessita di particolari condizioni di conservazione.

Conservare i flaconcini nella loro confezione originale.

Per le modalità di conservazione dopo ricostituzione del medicinale consultare il paragrafo 6.3

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro Tipo I con chiusura di gomma bromobutilica e sigillo flip off.
Contenuto per confezione: 1 o 12 flaconcini per confezione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La ricostituzione e diluizione deve avvenire in condizioni asettiche. La soluzione deve essere ispezionata visivamente prima dell'uso per la presenza di particolato e discolorazione. La soluzione può essere utilizzata solo se trasparente e senza particelle visibili.

Uso endovenoso

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

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

* Solventi compatibili per la ricostituzione

- 0.9% (9 mg/ml) soluzione iniettabile di cloruro di sodio
- Acqua sterile per preparazioni iniettabili(1)
- Glucosio 5%

(1) Massimo volume raccomandato di acqua sterile per preparazioni iniettabili per dose è 50 ml.

Le soluzioni ricostituite devono essere estratte dal flaconcino con una siringa. Una volta ricostituito secondo le istruzioni, il contenuto del flaconcino estratto con la siringa conterrà il contenuto dichiarato in etichetta di piperacillina e tazobactam.

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

- 0,9 % (9 mg/ml) soluzione di sodio cloruro iniettabile
- Glucosio 5 %

Vedere il paragrafo 6.2 per le incompatibilità.

Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivati da questo medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Confezione monouso. Eliminare eventuali residui di prodotto non utilizzato.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hospira Italia S.r.l.
Via Orazio, 20/22
80122 Napoli

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

039057031 - "4 G/0.5 G Polvere Per Soluzione Per Infusione"

1 Flaconcino Di Vetro

039057043 - "4 G/0.5 G Polvere Per Soluzione Per Infusione"

12 Flaconcini Di Vetro

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20/07/2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO