

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Piperacillina e Tazobactam Aurobindo 2 g / 0,25 g polvere per soluzione per infusione
Piperacillina e Tazobactam Aurobindo 4 g / 0,5 g polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Ogni flaconcino di polvere per soluzione iniettabile/per infusione contiene 4,7 mmol (108 g) di sodio.

Ogni flaconcino contiene piperacillina (come sale sodico) equivalente a 4 g di piperacillina tazobactam (come sale sodico) equivalente a 0,5 g di tazobactam. Ogni flaconcino di polvere per soluzione iniettabile/per infusione contiene 9,4 mmol (216 g) di sodio.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.
Polvere di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Adulti e adolescenti

- Polmonite grave, inclusa polmonite nosocomiale e associata a ventilazione meccanica
- Infezioni complicate del tratto urinario (compresa 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 Aurobindo può essere usato nel trattamento di pazienti neutropenici con febbre che si sospetti essere dovuta a infezioni batteriche..

Bambini (da 2-12 anni)

- Infezioni intra-addominali complicate.

Piperacillina e Tazobactam Aurobindo può essere usato nel trattamento di bambini neutropenici con febbre che si sospetti essere dovuta a infezioni batteriche.

L'uso appropriato di agenti antibatterici deve essere conforme alla linea guida ufficiale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

Pazienti adulti e adolescenti

Infezioni

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

Per la polmonite nosocomiale e le infezioni batteriche nei pazienti neutropenici, la dose raccomandata è 4 g di piperacillina / 0,5 g di tazobactam, somministrati ogni 6 ore. Questo regime posologico può essere applicabile anche per il trattamento di pazienti con altre infezioni comprese nelle indicazioni, 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 del trattamento	Piperacillina e Tazobactam Aurobindo 4 g / 0,5 g
Ogni 6 ore	Polmonite grave
	Adulti neutropenici con febbre che si sospetti essere causata da una infezione batterica
Ogni 8 ore	Infezioni complicate del tratto urinario (incluso pielonefrite)
	Infezioni intra-addominali complicate
	Infezioni della pelle e del tessuto molle (incluse le infezioni del piede diabetico)

Insufficienza renale

La dose per via endovenosa deve essere adattata al grado di compromissione della funzionalità renale effettiva come segue (ogni paziente deve essere attentamente monitorato per segni di tossicità della sostanza; la dose del medicinale e l'intervallo devono essere adeguati di conseguenza):

Clearance della Creatinina (ml/min)	Piperacillina e Tazobactam Aurobindo (dose raccomandata)
> 40	Non è necessario alcun aggiustamento della dose
20-40	Dose massima suggerita: 4 g / 0,5 g ogni 8 ore
< 20	Dose massima suggerita: 4 g / 0,5 g ogni 12 ore

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

Insufficienza epatica

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

Pazienti anziani

Nessun aggiustamento della dose per gli anziani con normale funzionalità renale o valori di clearance della creatinina superiore a 40 ml/min.

Popolazione pediatrica (età compresa tra 2 e 12 anni)

Infezioni

La seguente tabella riassume la frequenza del trattamento e la dose per peso corporeo per i pazienti pediatrici di 2-12 anni di età per indicazione o condizione:

Dosaggio per peso e frequenza del trattamento	Indicazione / condizione
80 mg Piperacillina / 10 mg Tazobactam per kg di peso corporeo / ogni 6 ore	Bambini neutropenici con febbre che si sospetti essere causata da infezioni

	batteriche *
100 mg Piperacillina / 12,5 mg Tazobactam per kg di peso corporeo / ogni 8 ore	Infezioni intra-addominali complicate*

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

Insufficienza renale

La dose per via endovenosa deve essere adattata al grado di compromissione della funzionalità renale effettiva come segue (ogni paziente deve essere attentamente monitorato per segni di tossicità della sostanza, la dose del medicinale e l'intervallo deve essere adeguato di conseguenza):

Clearance della Creatinina (ml/min)	Piperacillina e Tazobactam Aurobindo (dose raccomandata)
> 50	Non è necessario alcun aggiustamento della dose
≤ 50	70 mg piperacillina / 8,75 mg tazobactam / kg ogni 8 ore

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

Uso nei bambini di età inferiore a 2 anni

La sicurezza e l'efficacia di Piperacillina e Tazobactam Aurobindo nei bambini di età compresa tra 0 e 2 anni non sono state stabilite.

Non sono disponibili dati provenienti da studi clinici controllati.

Durata del trattamento

Solitamente la durata del trattamento per la maggior parte delle indicazioni è nell'intervallo di 5-14 giorni. Tuttavia, la durata del trattamento deve essere guidata dalla gravità dell'infezione, dal patogeno/i e dal progresso clinico e batteriologico del paziente.

Modo di somministrazione

Piperacillina e Tazobactam Aurobindo 2 g / 0,25 g viene somministrato per infusione endovenosa (di 30 minuti).

Piperacillina e Tazobactam Aurobindo 4 g / 0,5 g viene somministrato per infusione endovenosa (di 30 minuti).

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

4.3 Controindicazioni

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

Storia di reazione allergica acuta, grave a qualsiasi altro principio attivo beta-lattamico (ad es. cefalosporine, monobactam o carbapenemi).

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 Aurobindo occorre indagare attentamente eventuali precedenti reazioni di ipersensibilità alle penicilline, ad altri agenti beta-lattamici (ad es. cefalosporina, monobactam e carbapenemi) 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 e Tazobactam Aurobindo 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 (vedere paragrafo 4.8). Se i pazienti sviluppano un'eruzione cutanea devono essere controllati attentamente e se le lesioni progrediscono Piperacillina e Tazobactam deve essere sospeso.

La 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 Aurobindo deve essere interrotta.

La terapia con Piperacillina e Tazobactam Aurobindo può provocare l'insorgenza di organismi resistenti che potrebbero causare superinfezioni.

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

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

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

Piperacillina e Tazobactam Aurobindo 2 g / 0,25 g contiene 108 mg di sodio per flaconcino, equivalente al 5,4% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Piperacillina e Tazobactam Aurobindo 4 g / 0,5 g contiene 216 mg di sodio per flaconcino, equivalente al 10,8% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

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, può essere opportuno eseguire determinazioni periodiche degli elettroliti.

Danno renale

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

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

L'uso combinato di piperacillina/tazobactam e vancomicina può essere associato ad un'incidenza aumentata di lesione 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 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

Degli studi hanno rilevato un'incidenza aumentata di lesione renale acuta nei pazienti a cui venivano somministrati in concomitanza piperacillina/tazobactam e vancomicina rispetto alla sola vancomicina (vedere paragrafo 4.4). Alcuni di questi studi hanno segnalato che l'interazione è dipendente dalla dose di 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 e Tazobactam Aurobindo, 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 può 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 Aurobindo. 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 Aurobindo devono essere confermati da altri metodi diagnostici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Piperacillina e Tazobactam Aurobindo in donne in gravidanza non esistono o sono disponibili in numero limitato.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità durante la fase dello sviluppo, ma non esiste evidenza di effetti teratogeni quando il medicinale è stato impiegato a dosi tossiche per la madre (vedere paragrafo 5.3).

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

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 ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione sistemica degli organi	Molto comuni (>1/10)	Comuni (>1/100, <1/10)	Non comuni (>1/1.000, <1/100)	Rari (>1/10.000, <1/1.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni e infestazioni		infezione da candida*		colite pseudomembranosa	
Patologie del sistema emolinfopoietico		trombocitopenia, anemia*	leucopenia	agranulocitosi	pancitopenia*, neutropenia, anemia emolitica*, trombocitosi* eosinofilia*
Disturbi del sistema					shock anafilattoide*, shock anafilattico*, reazione

immunitario					anafilatoide*, reazione anafilattica*, ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			ipokaliemia		
Disturbi psichiatrici		insonnia			
Patologie del sistema nervoso		mal di testa			
Patologie vascolari			ipotensione, flebite, tromboflebite, 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		eruzione, prurito	eritema multiforme*, orticaria, eruzione maculopalare*	necrolisi epidermica tossica*	sindrome di Stevens-Johnson*, dermatite esfoliativa, reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)*, pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)*, dermatite bollosa, porpora
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			artralgia, mialgia		
Patologie renali e urinarie					insufficienza renale, nefrite tubolo-interstiziale*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		piressia, reazione nel sito di iniezione	brividi		
Esami diagnostici		aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi, riduzione delle proteine totali, riduzione dell'albumina ematica, positività al test di Coombs diretto, aumento della creatinina ematica, aumento della	riduzione della glicemia, aumento della bilirubina ematica, prolungamento del tempo di protrombina		prolungamento del tempo di sanguinamento, aumento della gammaglutamiltransferasi

		fosfatasi alcalina nel sangue, aumento dei livelli di urea nel sangue, prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata			
--	--	--	--	--	--

*ADR identificate post marketing.

La terapia con piperacillina è stata associata ad un aumento dell'incidenza di febbre e eruzione cutanea nei pazienti affetti da fibrosi cistica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Nella fase post-marketing, sono stati segnalati casi di sovradosaggio con l'associazione piperacillina/tazobactam. La maggior parte degli eventi di cui si ha esperienza, compresi nausea, vomito e diarrea, sono stati segnalati con la dose abituale raccomandata. Se vengono somministrate per via endovenosa dosi superiori a quelle raccomandate i pazienti possono manifestare eccitabilità neuromuscolare o convulsioni (in particolare in presenza di insufficienza renale).

Trattamento

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

Il trattamento deve essere di supporto e sintomatico, in funzione delle condizioni cliniche del paziente.

Eccessive concentrazioni sieriche di piperacillina o di tazobactam possono essere ridotte mediante l'emodialisi (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

La piperacillina, una penicillina semisintetica ad ampio spettro, esercita un'attività battericida mediante l'inibizione del setto e della sintesi della parete cellulare.

Il tazobactam, un beta-lattamico strutturalmente correlato alle penicilline, è un inibitore di molte β -lattamasi che provocano 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 fino a includere 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 (2017-03-13 v 7.1). Ai fini dei test di sensibilità, la concentrazione di tazobactam è fissata a 4 mg/l.	
Patogeno	Breakpoints correlati alla specie (S≤/R>)
Enterobacteriaceae	8/16
Pseudomonas	16/16
Anaerobi Gram-negativi e Gram-positivi	8/16
Breakpoints non relativi alla specie	4/16

La sensibilità degli streptococchi è dedotta dalla sensibilità alla penicillina.

La sensibilità degli stafilococchi è dedotta dalla sensibilità alla oxacillina.

Sensibilità

La prevalenza di resistenza acquisita può variare geograficamente e con il tempo per le specie selezionate ed è pertanto consigliabile acquisire informazioni locali sulla resistenza, in particolare quando si trattano infezioni gravi. Se necessario, è bene ricorrere al parere di esperti ogni volta che la prevalenza locale della resistenza è tale da rendere opinabile l'utilità dell'agente, almeno in alcuni tipi di infezione.

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-negativo</i> , sensibile alla meticillina <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococchi del gruppo B</i>

<u>Microrganismi aerobi Gram-negativi</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenza</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Microrganismi anaerobi Gram-positivi</u> Specie <i>Clostridium</i> Specie <i>Eubacterium</i> Specie <i>Peptostreptococcus</i>
<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 POTREBBE COSTITUIRE UN PROBLEMA
<u>Microrganismi aerobi Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecium</i> ^{§,+} <i>Streptococcus pneumonia</i> Gruppo <i>Streptococcus viridans</i> <u>Microrganismi 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> Specie <i>Serratia</i>
ORGANISMI INTRINSECAMENTE 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 microorganismi</u>
<i>Chlamydomphilia 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 la piperacillina sia il tazobactam si legano alle proteine plasmatiche per circa il 30%. Il legame proteico della piperacillina o del tazobactam non è influenzato dalla presenza dell'altro composto. Il legame proteico del metabolita del tazobactam è trascurabile.

Piperacillina e tazobactam sono ampiamente distribuiti nei tessuti e fluidi corporei, compresi mucosa intestinale, cistifellea, polmoni, 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 nel metabolita minore desetil-metabolita, microbiologicamente attivo. Il tazobactam è metabolizzato in un singolo metabolita, che è stato riscontrato essere microbiologicamente inattivo.

Eliminazione

La piperacillina e il tazobactam vengono eliminati attraverso i reni mediante filtrazione glomerulare e secrezione tubulare.

La piperacillina viene rapidamente escreta in forma immodificata con il 68% della dose somministrata che compare nelle urine. Il tazobactam e il suo metabolita vengono eliminati principalmente per escrezione renale, con l'80% della dose somministrata che appare in forma immodificata e il resto come singolo metabolita. La piperacillina, il tazobactam e la desetil piperacillina vengono escreti anche nella bile.

In seguito alla somministrazione di singole dosi o di multiple dell'associazione piperacillina/tazobactam a soggetti sani, l'emivita plasmatica della piperacillina e del tazobactam è variata da 0,7 a 1,2 ore e non è stata influenzata né dalla dose né dalla durata dell'infusione. Le emivite di eliminazione della piperacillina e del tazobactam sono aumentate con la diminuzione della clearance renale.

Non si sono verificati cambiamenti significativi nella farmacocinetica della piperacillina dovuti al tazobactam. La piperacillina sembra ridurre il tasso di eliminazione del 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 pediatriche 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 cancerogenesi con piperacillina/tazobactam.

In uno studio di fertilità e di riproduzione generale nel ratto con somministrazione intraperitoneale di tazobactam o dell'associazione piperacillina/tazobactam ha dimostrato una diminuzione delle figlie e un aumento del numero di feti affetti da ossificazione ritardata e da variazioni del numero delle costole. La fertilità della generazione F1 e lo sviluppo embrionale della generazione F2 non sono stati 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 dei parti di feto morto), 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 con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Ogni qual volta che l'associazione piperacillina / tazobactam viene usata in concomitanza con un altro antibiotico (per es. un aminoglicoside), i farmaci devono essere somministrati separatamente. La miscelazione dell'associazione piperacillina / tazobactam con un aminoglicoside *in vitro* può provocare la sostanziale inattivazione dell'aminoglicoside.

L'associazione piperacillina /tazobactam non deve essere miscelata con altri farmaci in una siringa o in un flacone per infusione, poiché la compatibilità non è stata stabilita.

Piperacillina e Tazobactam Aurobindo deve essere somministrato mediante un dispositivo per infusione, separatamente da qualsiasi altro medicinale, a meno che la compatibilità non sia stata provata.

A causa dell'instabilità chimica, l'associazione piperacillina / tazobactam non deve essere utilizzata in soluzioni che contengano bicarbonato di sodio.

La soluzione di Ringer Lattato (Hartmann) non è compatibile con l'associazione piperacillina / tazobactam.

L'associazione piperacillina / tazobactam non deve essere aggiunta a derivati del sangue o a idrolisati di albumina.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino prima dell'apertura: 2 anni

Flaconcino dopo ricostituzione/ diluizione:

Le soluzioni ricostituite/diluite del medicinale sono fisicamente compatibili e chimicamente stabili per un periodo di 24 ore a temperatura ambiente controllata (25 °C) e di 48 ore a 2-8 °C.

Per i solventi compatibili: vedere paragrafo 6.6.

Da un punto di vista microbiologico, le soluzioni ricostituite e diluite devono essere utilizzate immediatamente. Se non usate immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazioni in uso sono responsabilità dell'utilizzatore e di norma non devono superare le 24 ore a 2-8°C, a meno che la ricostituzione e diluizione non abbia avuto luogo in condizioni asettiche controllate e validate.

La soluzione inutilizzata deve essere eliminata.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non aperto: conservare il medicinale nella confezione originale per proteggerlo dalla luce.

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Per le condizioni di conservazione del prodotto medicinale ricostituito vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Piperacillina e Tazobactam Aurobindo 2 g/0,25 g polvere per soluzione iniettabile o per infusione:

Flaconcini di vetro chiaro da 30 ml chiusi con tappo in gomma bromobutilica di colore grigio e chiusi ermeticamente con un sigillo a pressione di colore viola in PP/Alluminio.

Confezioni: 1, 10 e 12 fiale per confezione.

Piperacillina e Tazobactam Aurobindo 4 g/0,5 g polvere per soluzione iniettabile o per infusione:

Flaconcini di vetro chiaro da 48 ml chiusi con tappo in gomma bromobutilica di colore grigio e chiusi ermeticamente con un sigillo a pressione di colore rosso in PP/Alluminio.

Confezioni: 1, 10 e 12 fiale per confezione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la ricostituzione

Diluenti sterili per la preparazione della soluzione ricostituita:

- acqua sterile per iniezione
- sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) per iniezione;
- glucosio 50 mg/ml (5%) in acqua;
- glucosio (5%) in soluzione di sodio cloruro (0,9%).

Infusione endovenosa:

Ogni flaconcino di Piperacillina/Tazobactam 2 g/0,25 g deve essere ricostituito con 10 ml di uno dei diluenti summenzionati. Ogni flaconcino di Piperacillina/Tazobactam 4 g/0,5 g deve essere ricostituito con 20 ml di uno dei diluenti summenzionati.

Agitare con movimento rotatorio fino alla dissoluzione.

La soluzione ricostituita può essere ulteriormente diluita fino all'intervallo di concentrazione da 13,33/1,67 mg/ml a 80/10 mg/ml con i seguenti diluenti:

- acqua sterile per iniezione
- sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) per iniezione;
- glucosio 50 mg/ml (5%) in acqua;
- glucosio 5% in soluzione di sodio cloruro 0,9%.

Solo per uso singolo. Eliminare eventuale soluzione non utilizzata.

La ricostituzione/diluizione deve essere effettuata in condizioni asettiche. Prima della somministrazione la soluzione ricostituita deve essere ispezionata visivamente per la presenza di particelle estranee o scolorimento. La soluzione deve essere utilizzata solo se è limpida e priva di particelle.

La soluzione eventualmente non utilizzata e gli eventuali materiali di scarto devono essere smaltiti in conformità con le normative locali.

Istruzioni per l'inserimento dell'ago nel tappo in gomma:

Per evitare un fenomeno di carotaggio del tappo, quando si inserisce l'ago nel tappo in gomma, si consiglia di utilizzare un ago con diametro esterno inferiore o uguale a 0,8 mm per la ricostituzione del prodotto.

L'ago deve essere inserito solo al centro del tappo in gomma, in direzione verticale.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.
via San Giuseppe, 102
21047 - Saronno (VA)
Italia

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

"2g/0,25g polvere per soluzione per infusione " 1 flaconcino in vetro da 30 ml
AIC n. 039786013
"2g/0,25g polvere per soluzione per infusione " 10 flaconcini in vetro da 30 ml
AIC n. 039786052
"2g/0,25g polvere per soluzione per infusione " 12 flaconcini in vetro da 30 ml
AIC n. 039786025
"4g/0,5g polvere per soluzione per infusione " 1 flaconcino in vetro da 48 ml
AIC n. 039786037
"4g/0,5g polvere per soluzione per infusione " 10 flaconcini in vetro da 48 ml
AIC n. 039786064
"4g/0,5g polvere per soluzione per infusione " 12 flaconcini in vetro da 48 ml
AIC n. 039786049

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19/07/2010

Data del rinnovo: 13/02/2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco