



**REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI CASERTA
SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE**

Determina Dirigenziale N. 330 del 05/06/2018

PROPONENTE: UOC PROVVEDITORATO ED ECONOMATO

**OGGETTO: E-PROCUREMENT DELLA PUBBLICA AMMINISTRAZIONE-PROCEDURA
NEGOZIATA, AI SENSI DELL'ART.36 DEL D.LGS N.50/2016,A MEZZO RDO N.
1951666 SU ME.PA. CONSIP, PER L'AFFIDAMENTO DELLA FORNITURA DI
PIPERACILLINA + TAZOBACTAM - CIG ZB11F7100B**

REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI CASERTA
SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE

Oggetto: E-PROCUREMENT DELLA PUBBLICA AMMINISTRAZIONE-PROCEDURA NEGOZIATA, AI SENSI DELL'ART.36 DEL D.LGS N.50/2016, A MEZZO RDO N. 1951666 SU ME.PA. CONSIP, PER L'AFFIDAMENTO DELLA FORNITURA DI PIPERACILLINA + TAZOBACTAM - CIG ZB11F7100B

Direttore UOC PROVVEDITORATO ED ECONOMATO

Premesso che:

- a seguito di richiesta del Direttore f.f. dell'UOC Farmacia è stata avviata apposita RDO n. 1951666, ai sensi dell'art.36 co.2 lett.a) del D.lgs 50/2016, su ME.PA. Consip per l'affidamento della fornitura, per il fabbisogno semestrale di n.20.000 fl di Piperacillina+Tazobactam, farmaco al momento non disponibile su piattaforma SORESA spa;
- sono state invitate tutte le ditte iscritte al mercato elettronico alla categoria BSS, come da stampa riepilogativa allegata (allegato 1);
- entro il termine di scadenza fissato per le ore 12:00 del 18/05/2018 sono pervenute offerte da parte delle ditte: Farmaceutica Internazionale Italiana, Ottopharma srl e Fresenius Kabi Italia spa(allegato 2);
- le predette offerte sono state trasmesse al Direttore f.f. UOC Farmacia per relazione in merito alla conformità dei prodotti offerti;
- il Direttore della UOC Farmacia ha inviato via mail il giorno 25.05.2018 parere di conformità;
- l'offerta conforme al prezzo più basso è risultata quella presentata dalla ditta Farmaceutica Internazionale Italiana per un importo complessivo pari ad € 43.000,00 oltre iva al 10% ;

Considerato che:

- il decreto n.58 del 18.07.11 a firma del Commissario ad acta per la prosecuzione del piano di rientro del settore sanitario della Regione Campania prevede che *“per gli acquisti di beni, attrezzature e servizi sanitari e non sanitari di importo pari o inferiore ad € 50.000,00, le Aziende Sanitarie possano porre in essere autonome procedure di acquisto....”*;

REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI CASERTA
SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE

- la presente determinazione è formulata previa istruttoria ed estensione conformi alla normativa vigente in materia e può essere pubblicata integralmente sul sito aziendale

DETERMINA

per i motivi espressi in narrativa di:

- 1- prendere atto degli esiti della RDO n. 1951666 attivata su Mepa/Consip e, per l'effetto, di aggiudicare la fornitura di n.20.000 fiale di Piperacillina + Tazobactam a favore della ditta Farmaceutica Internazionale Italiana, con sede legale in Corso Marconi, 26, Gravellona Toce (VB), a fronte di un importo complessivo di €47.300,00 iva inclusa, come da richiesta della UOC Farmacia Ospedaliera di cui in premessa;
- 2-imputare la spesa complessiva pari ad € 47.300,00 IVA inclusa al 10%, sul conto 501010110 all'autorizzazione n. 3 sub.1 del bilancio 2018, ***previo incremento della stessa***;
- 3-inserire nel contratto la clausola di recesso, ai sensi del combinato disposto degli artt. 92 e 100 del D.Lgs 159/2011, qualora vengano accertati elementi relativi a tentativi di infiltrazione mafiosa;
- 4-trasmettere copia della presente determinazione al Collegio Sindacale, come per legge ed alla UOC Gestione Economica Finanziaria, alla UOC Farmacia;
- 5-pubblicare integralmente la presente determinazione.

Il Direttore UOC Provveditorato ed Economato
Dott.ssa Marisa Di Sano

Dati generali della procedura

ALLEGATO N. 1

Numero RDO:	1951666
Descrizione RDO:	FORNITURA URGENTE PIPERACILLINA+TAZOBACTAM
Criterio di aggiudicazione:	Prezzo piu' basso
Numero di Lotti:	1
Unita' di misura dell'offerta economica:	Valori al ribasso
Amministrazione titolare del procedimento	AZIENDA OSPEDALIERA CASERTA 02201130610 Via Tescione CASERTA CE
Punto Ordinante	MARISA DI SANO
Soggetto stipulante	Nome: MARISA DI SANO Amministrazione: AZIENDA OSPEDALIERA CASERTA
Codice univoco ufficio - IPA	551B2G
Inizio presentazione offerte:	14/05/2018 09:11
Termine ultimo presentazione offerte:	18/05/2018 12:00
Termine ultimo richieste di chiarimenti:	17/05/2018 12:00
Data Limite stipula contratto (Limite validità offerta del Fornitore)	14/05/2019 00:00
Giorni dopo la stipula per Consegna Beni / Decorrenza Servizi:	10
Bandi / Categorie oggetto della RDO:	BENI/Forniture specifiche per la Sanità
Numero fornitori invitati:	690
Segnalazione delle offerte anomale:	si

Lotto 1 - Dettagli

Denominazione lotto	LOTTO 1
CIG	
CUP	
Dati di consegna	Via tescioneCaserta - 81100 (CE)
Dati di fatturazione	Aliquota IVA di fatturazione: 22%Indirizzo di fatturazione:Via tescioneCaserta - 81100 (CE)
Termini di pagamento	30 GG Data Ricevimento Fattura
Importo dell'appalto oggetto di offerta (importo presunto)	40000,00

Lotto 1 - Schede tecniche

Nome Scheda Tecnica	PEPERACILLINA+TAZOBACTAM
Quantita'	40000

I campi contrassegnati con * sono obbligatori

Nr.	Caratteristica	Tipologia	Regola di Ammissione	Valori
1	Marca	Tecnico	Nessuna regola	
2	* Nome commerciale del medicinale per sistema respiratorio	Tecnico	Nessuna regola	
3	Descrizione tecnica	Tecnico	Valore massimo ammesso	FIALE DI PIPERACILLINA+TAZOBACTAM 4,5 G EV
4	* Unità di confezione	Tecnico	Nessuna regola	
5	* Valore per confezione	Tecnico	Nessuna regola	
6	* Unità di prodotto	Tecnico	Nessuna regola	
7	Codice AIC	Tecnico	Nessuna regola	
8	* Codice ATC	Tecnico	Nessuna regola	
9	* Principio attivo	Tecnico	Nessuna regola	
10	* Forma farmaceutica	Tecnico	Nessuna regola	
11	* Dosaggio	Tecnico	Nessuna regola	
12	* Dosaggio - Unità di misura	Tecnico	Nessuna regola	
13	* Tipo contratto	Tecnico	Valore unico ammesso	Acquisto
14	* Prezzo	Economico	Nessuna regola	

Nessun documento allegato alla Rdo

Richieste ai partecipanti

Descrizione	Lotto	Tipo Richiesta	Modalità risposta	Obbligatorio	Documento unico per operatori riuniti
scheda tecnica o foglietto illustrativo	LOTTO 1	Tecnica	Invio telematico	Obbligatorio, ammessi più documenti	Si
Offerta Economica (fac-simile di sistema)	LOTTO 1	Economica	Invio telematico con firma digitale	Obbligatorio	Si

Elenco fornitori invitati

Nr.	Ragione Sociale	Partita iva	Codice fiscale	Comune(PR)	Regione	Modalità di
-----	-----------------	-------------	----------------	------------	---------	-------------

DINA

ONOTKANA SRL

ALLEGATO N. 2

For the use only of a Registered Medical Practitioner or a Hospital or a Laboratory

Piperacillin and Tazobactam for Injection USP

PIPZO®

4.5 g

पिप्ज़ो

1. Name of the medicinal product
PIPZO 4.5 g

2. Qualitative and quantitative composition

Each vial contains:
Piperacillin Sodium USP equivalent to Piperacillin 4000 mg
Tazobactam Sodium equivalent to Tazobactam 500 mg
Borates 8.8 mg (200 A/g)

3. Pharmaceutical form
Powder for solution for injection

4. Clinical particulars

4.1 Therapeutic indications:
PIPZO (Piperacillin/Tazobactam for Injection) is indicated for the treatment of patients with moderate to severe infections caused by susceptible isolates of the designated bacteria in the conditions listed below:
- Severe pneumonia (including hospital-acquired and ventilation-associated pneumonia)
- Complicated urinary tract infections (including pyelonephritis)
- Complicated intra-abdominal infections
- Complicated skin and soft tissue infections (including diabetic foot infections)
Treatment of patients with bacteraemia that occurs in association with, or is suspected to be associated with, any of the infections listed above.
Piperacillin/Tazobactam may be used in the management of neutropenic patients with fever suspected to be due to a bacterial infection.
Consideration should be given to follow-up guidance on the appropriate use of antibacterial agents.

4.2 Posology and method of administration

Posology
The dose and frequency of PIPZO depends on the severity and localisation of the infection and expected pathogens.

Adult and adolescent patients

The usual dose is 4 g (piperacillin 3.5 g / tazobactam 0.5 g) given every eight hours.

For neutropenic patients and for severe infections in non-neutropenic patients, the recommended dose is 4 g piperacillin / 0.5 g tazobactam administered every six hours. The regimen may also be suitable for adult patients with other indicated infections when particularly severe.

Renal impairment

The intravenous dose should be adjusted to the degree of actual renal impairment (each patient must be monitored closely for signs of subjective toxicity; modified product dose and interval should be adjusted accordingly).

Creatinine clearance (ml/min)	Piperacillin/Tazobactam (recommended dose)
> 40	No dose adjustment necessary
20-40	Maximum dose suggested: 4 g / 0.5 g every eight hours
< 20	Maximum dose suggested: 4 g / 0.5 g every 12 hours

For patients on haemodialysis, one additional dose of Piperacillin/Tazobactam 2g/250 mg should be administered following each dialysis period, because haemodialysis removes 30-60% of piperacillin in four hours.

Hepatic impairment

No dose adjustment is necessary.

Close to safety patients

No dose adjustment is required for the elderly with normal renal function or in those with creatinine values above 40 ml/min.

Paediatric patients

For children with piperacillin sodium penicillin G sodium of age or older, weighing up to 40 kg and with normal renal function, the recommended piperacillin and tazobactam is 100 mg piperacillin / 12.5 mg tazobactam per kilogram of body weight, every 8 hours. For patients between 2 months and 12 months of age, the recommended piperacillin and tazobactam for injection, based on oral suspension, is 80 mg piperacillin / 10 mg tazobactam per kilogram of body weight, every 8 hours. Paediatric patients weighing over 40 kg and with normal renal function should receive the adult dose. It has not been determined how to adjust piperacillin and tazobactam for injection dosage in paediatric patients with renal impairment.

Renal impairment

The intravenous dose should be adjusted to the degree of actual renal impairment as follows (each patient must be monitored closely for signs of subjective toxicity; modified product dose and interval should be adjusted accordingly).

Creatinine clearance (ml/min)	Piperacillin/Tazobactam (recommended dose)
> 50	No dose adjustment necessary
30-50	70 mg piperacillin / 8.75 mg tazobactam / kg every eight hours

For children on haemodialysis, one additional dose of 40 mg piperacillin / 5 mg tazobactam / kg should be administered following each dialysis period.

Treatment duration

The usual duration of treatment for most indications is in the range of 7-14 days. However, the duration of treatment should be guided by the severity of the infection, the pathogen(s) and the patient's clinical and bacteriological response.

Route of administration

PIPZO is administered by intravenous infusion (over 30 minutes).

Directions for Reconstitution and Infusion for Use

The reconstitution and infusion is to be made under aseptic conditions. The solution is to be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. The solution should only be used if the solution is clear and free from particles.

Intravenous use

Reconstitute each vial with the volume of solvent shown in the table below, using one of the compatible solvents for reconstitution. Do not dilute. When added carefully, reconstitution generally occurs within 3 minutes (for details on handling, please see below).

Content of vial	Volume of solvent* to be added to vial
4 g/0.5 g (4 g piperacillin and 0.5 g tazobactam)	20 ml

* Compatible solvents for reconstitution:

- water for injection;

- sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution in water for injection;

- glucose 50 mg/ml (5%) solution in water for injection;

- glucose 90 mg/ml (9%) solution in sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution.

The reconstituted solutions should be withdrawn from the vial by syringe. When reconstituted as directed, the vial contains solution by syringe will provide the labelled amount of piperacillin and tazobactam.

The reconstituted solution may be further diluted in the desired volume (e.g. 50 ml to 150 ml) with one of the following compatible solvents:

- sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution in water for injection;

- glucose 50 mg/ml (5%) solution in water for injection;

- dextrose (grade 40) 50 mg/ml (5%) solution in sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution.

For single use only. Discard any unused solution.

Incompatibilities

This product must not be mixed or administered with any aminoglycoside. The mixing of beta-lactam antibiotics with an aminoglycoside in vitro can result in substantial inactivation of the aminoglycoside.

Piperacillin/tazobactam should not be mixed with other substances in a syringe or infusion bottle while compatibility has not been established.

Piperacillin/tazobactam should be administered through an infusion set specifically from any other drug(s) unless compatibility is proven.

Due to chemical instability, piperacillin/tazobactam should not be used in solutions containing only sodium bicarbonate.

As shown in Ringer's (Hartmann's) solution is not compatible with piperacillin/tazobactam.

Piperacillin/tazobactam should not be added to blood products or albumin hydrolysates.

3.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active ingredients, any other penicillin-antibacterial agent or to any of the excipients.

History of severe allergic reaction to any other beta-lactam active substances (e.g. cephalosporins, meropenem or carbapenems).

4.4 Special warnings and precautions for use

The selection of Piperacillin / Tazobactam should take into account the appropriateness of using a broad spectrum semi-synthetic penicillin based on factors such as the severity of the infection and the presence of resistance to other suitable antibiotic agents. Piperacillin / Tazobactam should be used with caution in patients with a history of hypersensitivity reactions to penicillins, other beta-lactam agents (e.g. cephalosporins, carbapenems) or other allergens. Severe and occasionally fatal hypersensitivity (anaphylactic) reactions have been reported in patients receiving therapy with penicillins, including piperacillin / tazobactam. These reactions are more likely to occur in persons with a history of sensitivity to multiple allergens. Serious hypersensitivity reactions require the discontinuation of the antibiotic, and may require administration of epinephrine and other emergency measures.

Severe skin reactions, such as Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, have been reported in patients receiving piperacillin/tazobactam. These reactions are more likely to occur in persons with a history of sensitivity to multiple allergens. Severe skin reactions require the discontinuation of the antibiotic, and may require administration of epinephrine and other emergency measures.

Antibiotic-induced pseudomembranous colitis may be associated with severe, persistent diarrhoea which may be life-threatening. The onset of pseudomembranous colitis symptoms typically occurs within 2 weeks of the start of therapy. In these cases Piperacillin / Tazobactam should be discontinued and appropriate therapy instituted. Therapy with Piperacillin / Tazobactam may result in the emergence of resistant organisms, which might cause super-infections.

Resolving pseudomembranous colitis may require treatment with specific anti-infective therapy. These reactions sometimes have been associated with administration of piperacillin/tazobactam. As with treatment with other penicillins, neurological complications in the form of convulsions may occur when high doses are administered, especially in patients with impaired renal function.

Each 400 mg bottle of Piperacillin/Tazobactam 4 g/0.6 mg contains 5.44 mmol (217 mg) of sodium. This should be taken into consideration for patients who are on a controlled sodium diet.

Hypokalaemia may occur in patients with low potassium reserves or those receiving concomitant potassium-depleting drugs that may lower potassium levels. Potassium electrolyte determinations may be advisable in such patients.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Non-depolarising muscle relaxants
Piperacillin when used concomitantly with vecuronium has been implicated in the prolongation of the neuromuscular blockade of vecuronium. Due to their similar mechanisms of action, it is expected that the neuromuscular blockade produced by any of the non-depolarising muscle relaxants could be prolonged in the presence of piperacillin.

Oral anticoagulants
During treatment with a preparation of Piperacillin, oral anticoagulants and other substances that may affect the blood coagulation system including bromocriptine, warfarin and coumatetralil should be monitored more frequently and monitored regularly.

Methotrexate
Piperacillin may reduce the excretion of methotrexate, therefore, serum levels of methotrexate should be monitored in patients to avoid substance toxicity.

Probenecid
As with other penicillins, concurrent administration of probenecid and piperacillin / tazobactam produces a longer half-life and lower renal clearance for both piperacillin and tazobactam; however, peak plasma concentrations of other substances are unaffected.

Antimicrobials
Piperacillin, either alone or with tazobactam, did not significantly alter the pharmacokinetics of tobramycin in subjects with normal renal function, and mild to moderate renal impairment. The pharmacokinetics of piperacillin, tazobactam, and the M1 metabolite were also not significantly altered by tobramycin administration.

The interaction of tobramycin and gentamicin by piperacillin has been demonstrated in patients with severe renal impairment.

Vancomycin
No pharmacokinetic interactions have been noted between piperacillin / tazobactam and vancomycin.

Effects on laboratory tests
Non-enzymatic methods of measuring urinary glucose may lead to false-positive results, as with other penicillins. Therefore, enzymatic urinary glucose measurement is required under Piperacillin / Tazobactam therapy.

A number of chemical interference measurement methods may lead to false-positive results. Protein measurement with dye sticks is not affected.

The use of Coombs test may be affected.

See Rad Laboratories, Pointe A La Poudre, Inc. for full details of false-positive results for patients receiving Piperacillin/Tazobactam. Cross-reactions with non-Aspergillus polysaccharides and polysaccharides with the Rad Laboratories Pointe A La Poudre, Inc. test have been reported.

Positive test results for the storage test should be confirmed by other diagnostic methods.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy
There are no data on the use of Piperacillin/Tazobactam in pregnant women.

Studies in animals have shown developmental toxicity, but no evidence of teratogenicity, at doses that are maternally toxic (see section 5.3).

Piperacillin and Tazobactam, unlike the penicillins, Piperacillin / Tazobactam should only be used during pregnancy if clearly indicated, i.e. only if the expected benefit outweighs the possible risk to the unborn mother and foetus.

Breast-feeding
Piperacillin is excreted in low concentrations in human milk. Tazobactam concentrations in human milk have not been studied. Women who are breast feeding should be treated only if the expected benefit outweighs the possible risks to the woman and child.

Fertility
A fertility study in rats showed no effect on fertility and mating after intraperitoneal administration of tazobactam or the combination piperacillin / tazobactam (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effect on the ability to drive and use machines have been performed.

4.8 Undesirable effects

The most commonly reported adverse reaction is diarrhoea (occurring in 1 patient out of 10).

Among the most serious adverse reactions pseudomembranous colitis and toxic epidermal necrolysis occur in 1 to 10 patients in 10,000. The frequency for pseudomembranous colitis and Stevens-Johnson syndrome cannot be estimated from the currently available data.

In the following table, adverse reactions are listed by system organ class and MedDRA preferred term. Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

System Organ Class	Very Common ≥ 1/10	Common ≥ 1/100 to < 1/10	Uncommon ≥ 1/1,000 to < 1/100	Rare ≥ 1/10,000 to < 1/1,000	Frequency not known (cannot be estimated from available data)
Infections and infestations		zoster			
Blood and lymphatic system disorders		thrombocytopenia, anaemia, Coombs direct test positive, prolonged partial thromboplastin time prolonged	leukopenia, prothrombin time prolonged	agranulocytosis, eosinophilia	pancytopenia, leukopenia, purpura, bleeding time prolonged, leucopenia, anaemia, polycythemia, thrombocytopenia
Immune system disorders					anaphylactic reaction, anaphylactic reaction, anaphylactic shock, anaphylactic shock, hypersensitivity
Metabolism and nutrition disorders		low albumin, decreased, protein total decreased	hyperkalemia, blood glucose increased		
Nervous system disorders		dizziness, paresthesia			
Vascular disorders			hypotension, thrombocytopenia, pruritus, flushing		
Gastrointestinal disorders	diarrhoea	abdominal pain, vomiting, nausea, constipation, dyspepsia		pseudo-membranous colitis, stomatitis	
Hepato-biliary disorders		alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, blood alkaline phosphatase increased	total bilirubin increased		hepatitis, jaundice, gamma-glutamyltransferase increased

Hepatobiliary disorders		serum aminotransferase increased, serum aspartate aminotransferase increased, blood alkaline phosphatase increased	blood bilirubin increased		hepatitis, jaundice, gamma-glutamyltransferase increased
Skin and subcutaneous tissue disorders		rash, pruritus	erythema multiforme, urticaria, rash maculopapular	acute epidermal necrolysis	Stevens-Johnson syndrome, dermatitis bullous
Musculoskeletal and connective tissue disorders			arthralgia, myalgia		
Renal and urinary disorders		blood creatinine increased, blood urea increased			renal failure, tubulointerstitial nephritis
General disorders and administration site reactions		pyrexia, injection site reaction	chills		
Respiratory					dyspnoea, pharyngitis, pneumonia, bronchospasm, coughing

Piperacillin therapy has been associated with an increased incidence of fever and rash in cystic fibrosis patients.

4.9 Overdose

Symptoms

There have been post-marketing reports of overdose with piperacillin / tazobactam. The majority of these events extended over 10 days, including nausea, vomiting and diarrhoea, have also been reported with the usual recommended dose. Patients may experience neuromuscular excitability or convulsions if higher than recommended doses are given intravenously (particularly in the presence of renal failure).

Treatment

In the event of an overdose, piperacillin / tazobactam treatment should be discontinued. No specific antidote is known.

Treatment should be supportive and symptomatic according to the patient's clinical presentation.

Excessive serum concentrations of either piperacillin or tazobactam may be reduced by haemodialysis (see section 4.4).

5 Pharmacological properties

5.1 Pharmacodynamic properties

Penicillins/beta-lactams, B1 group: Antibacterials for systemic use. Combinations of penicillins/beta-lactams: beta-lactamase inhibitors, ATC code: J01C R05.

Mechanism of action

Piperacillin, a broad spectrum, semisynthetic penicillin exerts bactericidal activity by inhibition of both septum and cell wall synthesis.

Tazobactam, a beta-lactam structurally related to penicillins, is an inhibitor of many beta-lactamases, which commonly cause resistance to penicillins and cephalosporins, but it does not inhibit folic acid synthesis or metallo-beta-lactamases. Tazobactam extends the antibiotic spectrum of piperacillin to include many beta-lactamase-producing bacteria that have acquired resistance to piperacillin alone.

Pharmacokinetic/Pharmacodynamic relationship

The time above the minimum inhibitory concentration (T>MIC) is considered to be the major pharmacodynamic determinant of efficacy for piperacillin.

Mechanism of resistance

The two main mechanisms of resistance to piperacillin / tazobactam are:

- Inactivation of the piperacillin component by these beta-lactamases that are not inhibited by tazobactam: beta-lactamases in the Molecular class B, C and D. In addition, tazobactam does not provide protection against extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the Molecular class A and D enzyme groups.

- Alteration of penicillin-binding proteins (PBPs), which results in the reduction of the affinity of piperacillin to the molecular target in bacteria.

Additionally, alterations in bacterial membrane permeability, or lack of expression of multi-drug efflux pumps, may cause or contribute to bacterial resistance to piperacillin / tazobactam, especially in Gram-negative bacteria.

Breakpoints

(EUCAST Clinical MIC breakpoints piperacillin / tazobactam (2009-12-02, v.11).

For susceptibility testing purposes, the concentration of tazobactam is fixed at 4 mg/l

Pathogen	Species-related breakpoints (50/100)
Enterobacteriaceae	8/16
Pseudomonas	16/32
Gram-negative and Gram-positive anaerobes	8/16
Non-species related breakpoints	4/8

The susceptibility of anaerobes is inferred from the penicillin susceptibility.

The susceptibility of staphylococci is inferred from the penicillin susceptibility.

Successibility

The prevalence of acquired resistance may vary geographically and with time for selected species and local information on resistance is desirable, particularly when treating severe infections. As necessary, expert advice should be sought when the local prevalence of resistance is such that the utility of the agent is at least some types of infection is questionable.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Piperacillina e Tazobactam Kabi 2 g + 250 mg/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare
Piperacillina e Tazobactam Kabi 2 g + 250 mg polvere per soluzione per infusione
Piperacillina e tazobactam Kabi 4 g + 500 mg polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Ogni flaconcino di polvere contiene:

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

Eccipienti: sodio 4,7 mmol (108 mg)

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

Ogni flaconcino di polvere contiene:

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

Eccipienti: sodio 4,7 mmol (108 mg)

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

Ogni flaconcino di polvere contiene:

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

Eccipienti: sodio 9,4 mmol (216 mg)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare.

Polvere per soluzione per infusione.

Polvere di colore bianco-biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE**4.1 Indicazioni terapeutiche**

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

Adulti e adolescenti

- Polmonite grave, inclusa polmonite nosocomiale e associata a ventilazione
- Infezioni complicate del tratto urinario (inclusa pielonefrite)
- Infezioni intra-addominali complicate
- Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (incluse infezioni del piede diabetico)

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

Piperacillina e Tazobactam Kabi può essere usato nel trattamento di pazienti neutropenici con febbre avente sospetta origine da infezioni batteriche.

Bambini da 2 a 12 anni

- Infezioni intra-addominali complicate

Piperacillina e Tazobactam Kabi può essere usato nel trattamento di bambini neutropenici con febbre avente sospetta origine da infezioni batteriche. L'uso appropriato di agenti antibatterici deve essere conforme alla linea guida ufficiale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose e la frequenza di somministrazione di Piperacillina e Tazobactam Kabi dipendono dalla gravità e dalla sede dell'infezione e dai previsti patogeni.

Pazienti adulti e adolescenti

Infezioni

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

Per via endovenosa la dose abituale è 4 g di piperacillina / 500 mg di tazobactam somministrati ogni 8 ore.

Per la polmonite nosocomiale e le infezioni batteriche nei pazienti neutropenici, la dose raccomandata è 4 g di piperacillina + 500 mg di tazobactam, somministrati ogni 6 ore. Questo regime posologico può essere applicabile anche per il trattamento di pazienti con altre infezioni indicate, se particolarmente gravi.

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

Frequenza di trattamento	Piperacillina e Tazobactam Kabi 4 g + 500 mg
Ogni 6 ore	Polmonite grave
	Adulti neutropenici con febbre avente sospetta origine da infezioni batteriche
Ogni 8 ore	Infezioni complicate del tratto urinario (inclusa pielonefrite)
	Infezioni intra-addominali complicate
	Infezioni della cute e dei tessuti molli (incluse infezioni del piede diabetico)

Compromissione renale

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

Clearance della creatinina (ml/min)	Piperacillina e Tazobactam Kabi (dose raccomandata)
> 40	Non è necessario alcun aggiustamento della dose
20-40	Dose massima consigliata: 4 g + 500 mg ogni 8 ore
< 20	Dose massima consigliata: 4 g + 500 mg ogni 12 ore

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

Compromissione epatica

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

Dose nei pazienti anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per gli anziani con funzione renale nella norma o valori di clearance della creatinina superiori a 40 ml/min.

Popolazione pediatrica (2-12 anni di età)

Infezioni

La tabella seguente riepiloga la frequenza di trattamento e la dose per peso corporeo per i pazienti pediatrici da 2 a 12 anni di età, secondo l'indicazione o la patologia.

Dose per peso e frequenza di trattamento	Indicazione/malattia
80 mg di piperacillina/10 mg di tazobactam per kg di peso corporeo ogni 6 ore	Bambini neutropenici con febbre avente sospetta origine da infezioni batteriche
100 mg di piperacillina/12,5 mg di tazobactam per kg di peso corporeo ogni 8 ore	Infezioni intra-addominali complicate*

* Non superare il livello massimo di 4 g / 500 mg per dose nell'arco di 30 minuti.

Compromissione renale

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

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

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

Uso nei bambini al di sotto di 2 anni

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

Non ci sono dati disponibili derivati da studi clinici controllati.

Durata del trattamento

La durata abituale del trattamento per la maggior parte delle indicazioni è compresa tra 5 e 14 giorni. Tuttavia, la durata del trattamento deve essere stabilita in base alla gravità dell'infezione, al(i) patogeno(i) e all'evoluzione clinica e batteriologica del paziente.

Modo di somministrazione

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

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

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

Per le istruzioni sulla ricostituzione, vedere paragrafo 6.6.

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, a qualsiasi altro agente antibatterico penicillinico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Anamnesi positiva per reazione allergica grave acuta a qualsiasi altro principio attivo beta-lattamico (ad es. cefalosporina, monobactam o carbapenem).

Ipersensibilità alla lidocaina (solvente per uso intramuscolare).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Prima di iniziare la terapia con Piperacillina e Tazobactam Kabi occorre indagare attentamente eventuali precedenti reazioni di ipersensibilità alle penicilline, ad altri agenti beta-lattamici (ad es. cefalosporina, monobactam e carbapenem) e ad altri allergeni. Reazioni di ipersensibilità gravi e occasionalmente fatali (anafilattiche/anafilattoidi [incluso shock]) sono state segnalate nei pazienti sottoposti a terapia con penicilline, tra cui piperacillina / tazobactam. È più probabile che tali reazioni si verifichino in soggetti con anamnesi positiva per sensibilità a più allergeni. Le reazioni di ipersensibilità gravi richiedono la sospensione dell'antibiotico e possono richiedere la somministrazione di epinefrina e l'adozione di altre misure di emergenza.

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

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

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

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

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 e Tazobactam 2 g + 250 mg contiene 4,7 mmol (108 mg) di sodio, mentre Piperacillina e Tazobactam Kabi 4 g + 500 mg contiene 9,4 mmol (216 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.

Danno renale

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

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

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

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

Tuttavia, un numero limitato di studi retrospettivi hanno individuato un'incidenza aumentata di lesione renale acuta in pazienti ai quali venivano somministrati in concomitanza piperacillina/tazobactam e vancomicina rispetto alla sola vancomicina.

Effetti sui test di laboratorio

I metodi non enzimatici di misurazione della glicosuria possono portare a risultati di falsa positività, come con altre penicilline. Pertanto, in caso di terapia con Piperacillina e Tazobactam Kabi, si richiede la misurazione della glicosuria con metodi enzimatici.

Diversi metodi chimici di misurazione della proteinuria possono portare a risultati di falsa positività. Ciò non influisce sulla misurazione delle proteine con strisce reattive (*dip sticks*).

Il test di Coombs diretto potrebbe risultare positivo.

I test *Platelia Aspergillus* EIA della Bio-Rad Laboratories possono portare a risultati di falsa positività per i pazienti trattati con Piperacillina e Tazobactam Kabi. Sono state segnalate reazioni crociate con polisaccaridi e polifuranosi non *Aspergillus* con il test *Platelia Aspergillus* EIA della Bio-Rad Laboratories.

I risultati positivi per i test sopra elencati nei pazienti trattati con Piperacillina e Tazobactam Kabi devono essere confermati da altri metodi diagnostici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

Tra le reazioni avverse più gravi, colite pseudomembranosa e necrosi epidermica tossica si verificano in 1-10 pazienti su 10.000. Le frequenze di pancitopenia, shock anafilattico e sindrome di Stevens-Johnson non possono essere definite sulla base dei dati attualmente disponibili.

Nella tabella seguente, le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e secondo la nomenclatura MedDRA. All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥ 1/10)	Comune ≥ 1/100, < 1/10	Non comune ≥ 1/1.000, < 1/100	Raro ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni		Infezione da Candida*		Colite pseudo-membranosa	
Patologie del sistema emolinfopoietico		Trombocitopenia, anemia*	Leucopenia,	Agranulocitosi	Pancitopenia*, neutropenia, anemia emolitica*, trombocitosi*, eosinofilia*,
Disturbi del sistema immunitario					Shock anafilattoide*, shock anafilattico*, reazione anafilattoide*, reazione anafilattica*, ipersensibilità*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Ipokaliemia		
Disturbi psichiatrici		Insonnia			
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		Rash, prurito	Eritema multiforme*, orticaria, rash maculopapulare*	Necrosi 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 tubulo-interstiziale*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Piressia, reazione nella sede di iniezione	Brividi		

Esami diagnostici		Aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi, riduzione delle proteine ematiche totali, riduzione dell'albumina ematica, positività al test di Coombs diretto, aumento della creatinina ematica, aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento dei livelli di urea nel sangue, prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata	Riduzione della glicemia, aumento della bilirubina ematica, prolungamento del tempo di protrombina		Prolungamento del tempo di sanguinamento, aumento della gamma glutamil-transferasi
--------------------------	--	--	--	--	--

*ADR identificate post marketing

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

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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Vi sono state segnalazioni post-marketing di sovradosaggio con piperacillina / tazobactam. La maggior parte degli eventi riportati, comprendenti nausea, vomito e diarrea, è stata segnalata anche con la dose abituale raccomandata. I pazienti possono manifestare eccitabilità neuromuscolare o convulsioni, se vengono somministrate dosi superiori a quella raccomandata per via endovenosa (in particolare in presenza di insufficienza renale).

Trattamento

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

Il trattamento deve essere di supporto e sintomatico, secondo il quadro clinico del paziente.

Concentrazioni sieriche eccessive di piperacillina o tazobactam possono essere ridotte mediante emodialisi (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico, Associazioni di penicilline inclusi gli inibitori delle betalattamasi; codice ATC: J01C R05

Meccanismo d'azione

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

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

Relazione farmacocinetica / farmacodinamica

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

Meccanismo di resistenza

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

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

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

Breakpoints

Breakpoint clinici della MIC definiti da EUCAST per piperacillina / tazobactam (02-12-2009, 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>)
Enterobacteriaceae	8/16
Pseudomonas	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 di resistenza acquisita può variare per area geografica e nel corso del tempo per specie selezionate, pertanto è auspicabile acquisire informazioni locali sulla resistenza, in particolare nel trattamento di infezioni gravi. Se necessario, chiedere la consulenza di un esperto quando la prevalenza locale della resistenza è tale da rendere dubbia l'utilità dell'agente, almeno in alcuni tipi di infezioni.

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 ^E
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>Porphyrromonas</i>
Specie <i>Prevotella</i>
SPECIE PER LE QUALI LA RESISTENZA ACQUISITA POTREBBE COSTITUIRE UN PROBLEMA
<u>Microorganismi aerobi Gram-positivi</u>
<i>Enterococcus faecium</i> ^{s,†}
<i>Streptococcus pneumonia</i>
Gruppo <i>Streptococcus viridans</i>
<u>Microorganismi aerobi Gram-negativi</u>
<i>Acinetobacter baumannii</i> ^s
<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>Microorganismi aerobi Gram-positivi</u>
<i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Microorganismi aerobi Gram-negativi</u>
Specie <i>Legionella</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^{†,s}
<u>Altri microorganismi</u>
<i>Chlamydophila pneumonia</i>
<i>Mycoplasma pneumonia</i>
^s 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

Piperacillina e Tazobactam viene assorbito bene dopo somministrazione intramuscolare, con una biodisponibilità del 71% per la piperacillina e dell'84% per il tazobactam. Il picco delle concentrazioni plasmatiche di piperacillina e tazobactam si riscontra dopo 40-50 minuti dalla somministrazione intramuscolare.

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

Insufficienza epatica e renale

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

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

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

Popolazione pediatrica

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

Pazienti anziani

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

Razza

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Fiala solvente: lidocaina cloridrato, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

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

Quando Piperacillina e Tazobactam Kabi è usato in concomitanza con un altro antibiotico (ad es. aminoglicosidi), le sostanze devono essere somministrate separatamente. La miscelazione di antibiotici beta-lattamici con un aminoglicoside *in vitro* può provocare una sostanziale inattivazione dell'aminoglicoside.

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

Piperacillina e Tazobactam Kabi non deve essere miscelato con altre sostanze in una siringa o flacone per infusione, poiché la compatibilità non è stata stabilita.

A causa dell'instabilità chimica, Piperacillina e Tazobactam Kabi non deve essere usato in soluzioni contenenti solo sodio bicarbonato.

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

6.3 Periodo di validità

2 anni

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino polvere: vetro di tipo II

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

Confezioni:

- Piperacillina e Tazobactam Kabi 2 g + 250 mg/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare: 1 flaconcino polvere e 1 fiala solvente (lidocaina 0,5%)
- Piperacillina e Tazobactam Kabi 2 g + 250 mg polvere per soluzione per infusione: 10 flaconcini polvere.
- Piperacillina e Tazobactam Kabi 4 g + 500 mg polvere per soluzione per infusione: 1 flaconcino polvere o 10 flaconcini polvere.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La ricostituzione e la diluizione devono essere eseguite in condizioni di asepsi. La soluzione deve essere esaminata visivamente prima della somministrazione per escludere la presenza di particolato e alterazione del colore. La soluzione deve essere utilizzata solo se limpida e priva di particolato.

A. Uso intramuscolare

PIPERACILLINA E TAZOBACTAM KABI 2 g + 250 mg deve essere ricostituito con la fiala solvente acclusa alla confezione, contenente 4 ml di soluzione di lidocaina allo 0,5%.

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

Non superare le dosi di 2 g + 250 mg di piperacillina e tazobactam per sito iniettivo.

Per una corretta ricostituzione osservare la seguente procedura:

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

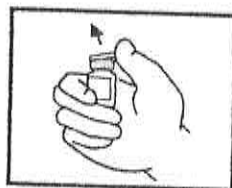


Fig. 1

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

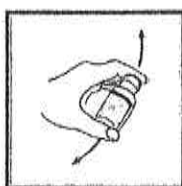


Fig. 2

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

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

B Uso endovenoso

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

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

Solventi compatibili per la ricostituzione

Soluzione fisiologica

Soluzione fisiologica con alcool benzilico

Soluzione fisiologica con parabens

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

Destrosio 5%

Agitare il flaconcino contenente la polvere da ricostituire in modo da ottenere il distacco della polvere dal fondo del flaconcino. Con una siringa prelevare un idoneo solvente e introdurlo nel flaconcino contenente la polvere. Agitare vigorosamente fino a completa dissoluzione della polvere. Sotto agitazione costante la ricostituzione dovrebbe avvenire entro 10 minuti.

Lasciare riposare la soluzione ottenuta fino a scomparsa della schiuma e all'ottenimento di una soluzione limpida. Assicurarsi che non vi siano particelle residue indissolte prima di prelevarla con idonea siringa.

La soluzione ricostituita deve essere prelevata dal flaconcino con una siringa. Una volta ricostituito secondo le istruzioni, il contenuto del flaconcino prelevato con la siringa fornirà la quantità di piperacillina e tazobactam indicata in etichetta.

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

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

Soluzione fisiologica

Glucosio 5%

Destrano 6% in sodio cloruro allo 0,9%

Co-somministrazione con aminoglicosidi

A causa dell'inattivazione *in vitro* dell'aminoglicoside da parte degli antibiotici beta-lattamici, si raccomanda di somministrare Piperacillina e Tazobactam Kabi e l'aminoglicoside separatamente. Quando è indicata la terapia concomitante con aminoglicosidi, Piperacillina e Tazobactam Kabi e l'aminoglicoside devono essere ricostituiti e diluiti separatamente.

Per le incompatibilità, vedere paragrafo 6.2.

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

Solo monouso. Eliminare la soluzione eventualmente inutilizzata.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

PIPERACILLINA E TAZOBACTAM KABI 2 g + 250 mg/4 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare - 1 flaconcino polvere + 1 fiala solvente 4 ml AIC 037353012

PIPERACILLINA E TAZOBACTAM KABI 4 g + 500 mg polvere per soluzione per infusione - 1 flaconcino polvere AIC 037353024

PIPERACILLINA E TAZOBACTAM KABI 2 g + 250 mg polvere per soluzione per infusione - 10 flaconcini polvere AIC 037353036

PIPERACILLINA E TAZOBACTAM KABI 4 g + 500 mg polvere per soluzione per infusione - 10 flaconcini di polvere AIC 037353048

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Giugno 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Dicembre 2017

For the use of a Registered Medical Practitioner or a Hospital or a Laboratory only.

Piperacillin Sodium USP eqv. to
Piperacillin 1gm
Tazobactam Sodium eqv. to
Tazobactam 125mg

Pseudomembranous colitis was reported in one patient during the clinical trials. The onset of pseudomembranous colitis symptoms

H.O.: Pans Mandir Road Gurgaon 600 Mumbai - 400104

H.O. : Panna Mandir Road, Goregaon (W), Mumbai - 400104

PIROTAN

Ogni fiala contiene:
piperacillina sodio USP
piperacillina 4 g.
tazobactam sodio
tazobactam 500 mg

DESCRIZIONE

Pirotan è un prodotto iniettabile antibatterico combinato che consiste nell'antibiotico semisintetico piperacillina sodio e dell'inibitore beta lattamasi tazobactam sodio per somministrazione intravenosa.

INDICAZIONI E MODALITÀ D'USO

Pirotan è indicato per il trattamento di pazienti con infezioni da moderate a severe causate da microrganismi resistenti alla piperacillina, sensibili a piperacillina/tazobactam, ceppi che producono beta lattamasi nelle condizioni elencate di seguito:

- Appendicite (complicata da rottura o ascesso) e peritoniti causate da microrganismi resistenti alla piperacillina, sensibili a piperacillina/tazobactam, ceppi di escherichia coli che producono beta lattamasi o i seguenti membri del gruppo batteroides fragilis: b. fragilis, b. ovatus, b. thetaiotaomicron, b. vulgatus.
- Infezioni epidermiche e dei tessuti della pelle, incluse celluliti, ascessi cutanei e infezioni da piede diabetico/ischemico causate da ceppi di staphylococcus aureus resistenti alla piperacillina e che producono beta lattamasi
- Endometriosi postpartum o infiammazioni pelviche causate da ceppi di escherichia coli resistenti alla piperacillina e che producono beta lattamasi
- Polmonite acquisita in comunità (moderata) causata da ceppi di haemophilus influenzae resistenti alla piperacillina e che producono beta lattamasi.
- Polmonite nosocomiale (da moderata a severa) causata da ceppi di staphylococcus aureus resistenti alla piperacillina e che producono beta lattamasi.

DOSAGGIO E SOMMINISTRAZIONE

Pirotan deve essere somministrato per infusione intravenosa in 30 minuti.
Dosi raccomandate di Pirotan in pazienti con normale funzione renale e insufficienza renale
vedi tabella

- *clearance della creatinina in pazienti non sottoposti a emodialisi
- **0.75 g devono essere somministrati dopo ogni emodialisi

DURATA DELLA TERAPIA

La durata del trattamento con Pirotan è dai 7 ai 10 giorni. Invece la durata raccomandata della terapia con Pirotan per il trattamento della polmonite nosocomiale è da sette a quattordici giorni. In tutte le condizioni la durata della terapia dovrebbe essere guidata dalla gravità dell'infezione e dal progresso clinico e batteriologico del paziente.

SOMMINISTRAZIONE INTRAVENOSA

Per fiale convenzionali, ricostituire Pirota per ogni grammo di piperacillina con 5 ml di soluzione compatibile indicata nella lista sotto. Agitare bene fino a che si dissolve. Ogni fiala con una singola dose deve essere utilizzata immediatamente dopo la ricostituzione. DISTRUGGETE ogni parte inutilizzata dopo 24 ore se tenuta a temperatura ambiente (da 20 a 25 °C) o dopo 48 ore se tenuta a temperatura tra 2 e 8 °C.

PAZIENTI PEDIATRICI

Bambini con appendicite e/o peritonite di 9 o più mesi di età che pesano fino a 40 kg e con funzione renale normale, il dosaggio di Pirota raccomandato è di 100 mg piperacillina/12.5 mg tazobactam per chilogrammo, ogni 8 ore. Per pazienti pediatrici tra i due e nove mesi di età, il dosaggio di Pirota raccomandato basato sui modelli di farmacocinetica è 80 mg piperacillina/10 mg tazobactam per chilogrammo, ogni otto ore. Pazienti pediatrici di peso superiore a 40 kg e con funzione renale normale devono ricevere la dose per adulti. Non ci sono raccomandazioni per Pirota in pazienti pediatrici con funzione renale ridotta.

CONTROINDICAZIONI

Pirota è controindicato in pazienti con precedenti di reazioni allergiche alle penicilline, cefalosporine o inibitori delle beta lattamasi.

EFFETTI COLLATERALI

Sistema nervoso autonomo – ipotensione, ileo, sincope
Organismo nel suo insieme – rigore, mal di schiena, malessere, astenia, dolore toracico
Sistema cardiovascolare – tachicardia, inclusa sopravventricolare e ventricolare; bradicardia, aritmia inclusa fibrillazione atriale, fibrillazione ventricolare, arresto cardiaco, insufficienza cardiaca, insufficienza circolatoria, infarto del miocardio, angina.
Sistema nervoso centrale – tremori, convulsioni, vertigini
Sistema gastrointestinale – melena, flatulenza, emorragia, gastrite, singhiozzo, stomatite ulcerosa, incontinenza fecale, pancreatite
Colite pseudomembranosa è stata riportata in un paziente durante i test clinici. Un principio di sintomi di colite pseudomembranosa può verificarsi durante o dopo il trattamento antibatterico.
Udito e sistema vestibolare – acufene, sordità, mal d'orecchie
Ipersensibilità – anafilassi
Metabolico e nutrizionale – ipoglicemia sintomatica, sete, gotta, anemia da carenza da vitamina B12
Sistema muscolo scheletrico – mialgia, artralgia
Plastre, sanguinamento, coagulazione – embolia mesenterica, porpora, epistassi, embolia polmonare, ecchimosi, ematomi

Psichiatrico – confusione, allucinazioni, depressione

Sistema riproduttivo, femminile – leucorrea, vaginite, irritazioni/dolori al perineo
Sistema riproduttivo, maschile – balanite

Sistema respiratorio – faringite, edema polmonare, broncospasmo, tosse, atelectasia, dispnea, ipossia
Cute e annessi – prurito genitale, diaforesi, xerosi

Sensi – alterazione del gusto

Sistema urinario – ritenzione, disuria, oliguria, ematuria, incontinenza, infezioni del tratto urinario da trichomonas, candida

Vista – fotofobia

Sistema vascolare (extracardiac) – arrossamento, accidente cerebrovascolare
Sistema gastrointestinale – epatite, ittero colestatico

Ematologia – anemia emolitica

Reni – raramente, nefrite interstiziale

INTERAZIONE FARMACOLOGICA

Amminoglicosidi

Unire Pirota con un amminoglicoside in vitro può causare la disattivazione dell'amminoglicoside. L'amminoglicoside deve essere riconsistuito e somministrato separatamente

Probenecid

Probenecid somministrato contemporaneamente a Pirota prolunga il periodo di dimezzamento di piperacillina del 21% e quello di tazobactam del 71%

Vancomicina

Non sono state notate interazioni farmacocinetiche tra Pirota e vancomicina

Eparina

I parametri di coagulazione devono essere testati più frequentemente e monitorati regolarmente durante la somministrazione simultanea di alte dosi di eparina, anticoagulanti per via orale o altri farmaci che possono avere effetti sulla coagulazione del sangue o sulla attività delle piastrine

Vecuronio

La piperacillina se usata in concomitanza con vecuronio è implicata nel prolungamento del blocco neuromuscolare di vecuronio.

Allattamento

Piperacillina viene espulsa in concentrazioni basse dal latte umano; la concentrazione di tazobactam nel latte umano non è stata studiata. Fare attenzione quando si somministra Pirota ad una donna che allatta.

Uso pediatrico

Sicurezza ed efficacia nei pazienti pediatrici non sono state stabilite

Uso geriatrico

I pazienti sopra ai 65 anni non sono a rischio più alto di sviluppare reazioni avverse solamente a causa dell'età. Comunque, il dosaggio deve essere agjustato in presenza di insufficienza renale.

ATTENZIONE

Reazioni di ipersensibilità seria e occasionalmente fatale (anafattico) sono state segnalate in pazienti in terapia con penicillina. Queste reazioni avvengono con maggiore probabilità in individui con precedente ipersensibilità alla penicillina, Pirota deve essere sospeso e istituita una terapia appropriata. Reazioni anafattiche serie richiedono trattamento di emergenza immediato con epinefrina. Anche ossigeno, steroidi per via intravenosa e controllo delle vie aeree inclusa intubazione, devono essere somministrati come indicato.

Generale

Episodi di sanguinamento si sono verificati in alcuni pazienti che hanno ricevuto antibiotici beta lattamici, inclusa piperacillina. Queste reazioni sono state associate con anomalie nei test della coagulazione come tempo di coagulazione, aggregazione piastrinica, tempo di protrombina e si verificano con più probabilità in pazienti affetti da insufficienza renale. Se si verificano episodi di sanguinamento Pirota deve essere sospeso e istituita una terapia appropriata. Come per altre penicilline, i pazienti possono provare eccitabilità neuromuscolare o convulsioni se viene somministrata per via endovenosa una dose più alta di quella raccomandata. Ciò deve essere preso in considerazione quando si trattano pazienti con limitata assunzione di sale. Misurazioni periodiche degli elettroliti devono essere effettuate in pazienti con basse riserve di potassio, e va tenuta a mente la possibilità di ipopotassiemia in pazienti con basse riserve di potassio che stanno ricevendo terapie citotossiche o diuretiche.

OVERDOSE

Informazioni sul sovradosaggio di Pirota non sono disponibili
Livelli eccessivi di siero sia di piperacillina che di tazobactam possono essere ridotti da emodialisi. Non si conosce alcun antidoto specifico.

CONSERVAZIONE

Conservare ad una temperatura non superiore a 25°C. Tenere al riparo dalla luce.

Modulo di richiesta per l'autorizzazione all'importazione di medicinali regolarmente registrati in Italia e temporaneamente carenti sul territorio nazionale (D.M. 11/05/2001) o di vaccini o medicinali emo o plasma derivati (D.M. 02/12/2016).

Il sottoscritto Medico curante Dr. _____ operante presso il Reparto/Divisione di _____ dell'Ospedale/ASL: _____;

considerato che in Italia il medicinale _____ risulta:

☒ regolarmente registrato in Italia, ma temporaneamente carente sul territorio nazionale *;

☐ non registrato in Italia, ma legalmente in commercio nel Paese di provenienza (*solo per vaccini o medicinali emo o plasma derivati*)*;

CHIEDE

l'autorizzazione ad importare dall'estero il seguente medicinale:

Principio attivo _____ PIPERACILLINA+TAZOBACTAM

Nome commerciale _____ PIROTAZ

Forma farmaceutica _____ FIALA

Dosaggio e via di somministrazione _____ FIALA 4 GR.+0,5 GR.

Quantità: _____ N°Fiale/N°Confezioni _____ (numero) / _____ (lettere)

☐ per n. pazienti* _____ ovvero ☐ per scorta reparto*

Indicazione terapeutica/diagnostica per la quale verrà utilizzato il medicinale:

Paese di provenienza del medicinale (in cui è regolarmente autorizzato alla immissione in commercio):

_____ INDIA

_____ SAMARTH - REG. N. MB/05/228

Titolare estero _____ n. AIC – n. Codice di Licenza e n. lotto nel Paese di provenienza _____

Ditta estera produttrice _____ SAMARTH

A tal fine dichiara che non sono disponibili al momento in Italia valide alternative terapeutiche e che tale medicinale:

1) verrà utilizzato esclusivamente per le indicazioni approvate nel paese di provenienza e in accordo con il relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto.

2) verrà impiegato sotto la diretta responsabilità dello scrivente medico curante dopo aver ottenuto, ai sensi della normativa vigente, il consenso informato dei pazienti o, in caso di minori o incapaci, di chi ne esercita la tutela o curatela.

A cura del responsabile dell'importazione viene assicurato che il prodotto è preparato secondo i requisiti di qualità e sicurezza equivalenti a quelli previsti dalla normativa vigente e che, in caso di prodotti per i quali è previsto in Italia l'obbligo di controllo di stato (medicinali immunologici e emo o plasma derivati) i lotti importati saranno accettati solo se corredati di copia del Certificato del controllo di Stato rilasciato dalle autorità competenti.

Data _____

* (barrare la voce applicabile)

Recapiti del Servizio Farmaceutico

Regione: _____ **A.S.L. / A.O.** _____

Tel: _____ **E-Mail:** _____

P.E.C.: _____

Il Medico Curante
(firma per esteso e timbro)

Il Dirigente del Servizio Farmaceutico
(firma per esteso e timbro)



**REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI CASERTA
SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE**

DETERMINA DIRIGENZIALE

PARERE CONTABILE

Registro Autorizzazioni n°:	UFFAUT	del	
Budget Economico:	2018		
Codice Conto:	501010110		
Descrizione:	MEDICINALI SENZA AIC		
Presente Autorizzazione:	€47.300,00	n° 3	SUB 1
Registro Autorizzazioni n°:		del	
Budget Economico:			
Codice Conto:			
Descrizione:			
Presente Autorizzazione:	€0,00	n°	SUB
Registro Autorizzazioni n°:		del	
Budget Economico:			
Codice Conto:			
Descrizione:			
Presente Autorizzazione:	€0,00	n°	SUB

Caserta, li 04/06/2018

UOC GESTIONE ECONOMICO FINANZIARIA E DELLA
CHIANESE EDUARDO



**REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI CASERTA
SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE**

Determina Dirigenziale N. 330 del 05/06/2018

PROPONENTE: UOC PROVVEDITORATO ED ECONOMATO

OGGETTO: E-PROCUREMENT DELLA PUBBLICA AMMINISTRAZIONE-PROCEDURA NEGOZIATA, AI SENSI DELL'ART.36 DEL D.LGS N.50/2016, A MEZZO RDO N. 1951666 SU ME.PA. CONSIP, PER L'AFFIDAMENTO DELLA FORNITURA DI PIPERACILLINA + TAZOBACTAM - CIG ZB11F7100B

In pubblicazione dal 05/06/2018 e per il periodo prescritto dalla vigente normativa in materia (art.8 D.Lgs 14/2013, n.33 e smi)

Atto immediatamente esecutivo

UOC AFFARI GENERALI

Direttore Eduardo Chianese

Elenco firmatari

Di Sano Marisa - UOC PROVVEDITORATO ED ECONOMATO

Eduardo Chianese - UOC GESTIONE ECONOMICO FINANZIARIA E DELLA PROGETTUALITA' EUROPEA

Per delega del Direttore della UOC AFFARI GENERALI E LEGALI, il funzionario Gabriella Perrotta