

Foglio illustrativo

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

Piperacillina/Tazobactam

Medicinale equivalente

Categoria farmacoterapeutica

Antibatterici per uso sistemico. Associazione di penicilline ed inibitori delle beta-lattamasi.

Indicazioni terapeutiche

IBITAZINA è indicato nel trattamento delle seguenti infezioni con accertata o presunta presenza di microrganismi sensibili: infezioni delle basse vie respiratorie, infezioni delle vie urinarie (complicate e non), infezioni intra-addominali, infezioni cutanee, setticemia batterica, infezioni polimicrobiche. IBITAZINA è indicato nelle infezioni batteriche miste incluse quelle presumibilmente sostenute da microrganismi aerobi ed anaerobi (intra-addominali, cutanee, delle basse vie respiratorie).

Sebbene IBITAZINA sia indicato solo nelle condizioni sopra riportate, può tuttavia trovare applicazione in tutte le infezioni sostenute da batteri sensibili alla piperacillina senza l'aggiunta di altri antibiotici in presenza di germi beta-lattamasi produttori.

IBITAZINA è particolarmente utile nel trattamento delle infezioni miste e, grazie al suo ampio spettro di attività, è in grado di coprire adeguatamente il paziente nella terapia empirica prima della disponibilità dei risultati dei test di sensibilità.

In particolare è indicato per la monoterapia empirica di infezioni presunte in pazienti adulti con neutropenia febbrile; il trattamento deve comunque essere adeguato in funzione dei risultati colturali e della batteriologia.

IBITAZINA agisce in modo sinergico con gli aminoglicosidi nei confronti di alcuni ceppi di *Pseudomonas aeruginosa*. Questa combinazione, che prevede la somministrazione dei farmaci a dosaggi pieni, è risultata efficace, specialmente in pazienti immunodepressi; il trattamento deve comunque essere adeguato in funzione dei risultati colturali e batteriologici.

Bambini di età inferiore ai 12 anni

In bambini ospedalizzati di età compresa tra i 2 e 12 anni IBITAZINA è indicato, per il trattamento delle infezioni intra-addominali, incluse le appendiciti aggravate da rotture o da ascessi, peritoniti ed infezioni delle vie biliari. Non è stato valutato l'uso in questa indicazione in bambini di età inferiore ai 2 anni.

Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi, ad uno qualunque dei beta lattamici (comprese penicilline e cefalosporine) o agli inibitori delle beta-lattamasi.

Ipersensibilità alla lidocaina (solvente per uso intramuscolare).

Bambini di età inferiore ai 2 anni

Generalmente controindicato in gravidanza e durante l'allattamento (v. Avvertenze speciali)

Precauzioni per l'uso

Durante i trattamenti prolungati, con dosi elevate, sono raccomandabili controlli periodici della crasi ematica e della funzionalità epatica e renale.

Questo prodotto contiene 2,79 mEq (64 mg) di sodio per grammo di piperacillina che può aumentare l'assunzione totale di sodio da parte del paziente.

Può verificarsi ipocaliemia nei pazienti che hanno ridotte riserve di potassio o nei pazienti che assumono contemporaneamente altri farmaci che possono abbassare i livelli di potassio; in tali pazienti sono consigliabili determinazioni periodiche dell'elettrolita.

Reazioni di ipersensibilità gravi ed occasionalmente fatali (reazioni anafilattiche/anafilattoidi, compreso lo shock) sono state riportate in pazienti trattati con penicilline, compreso piperacillina/tazobactam.

L'insorgenza di tali reazioni è, comunque, più frequente in soggetti con anamnesi di ipersensibilità verso allergeni multipli, di asma, febbre da fieno ed orticaria. E' possibile allergia crociata con penicillina G, penicilline semisintetiche e cefalosporine.

Prima di iniziare una terapia con piperacillina/tazobactam deve essere svolta un'attenta indagine su precedenti reazioni di ipersensibilità alle penicilline, alle cefalosporine ed altri allergeni.

In caso di reazione allergica si deve interrompere la terapia ed istituire un trattamento idoneo (amine vasopressorie, antistaminici, corticosteroidi) o, in presenza di gravi reazioni di ipersensibilità, un immediato trattamento con adrenalina, epinefrina od altre opportune misure di emergenza.

Come con altre penicilline si possono verificare, in caso di somministrazioni endovenose di dosi più elevate di quelle raccomandate, eccitabilità neuromuscolare o convulsioni.

Possono manifestarsi leucopenia e neutropenia, particolarmente dopo una terapia prolungata. Pertanto, deve essere effettuato un controllo periodico della funzione emopoietica.

Uso in pazienti con insufficienza renale

Nei pazienti con insufficienza renale o in emodialisi, la dose endovenosa deve essere adattata al grado di insufficienza della funzione renale.

Interazioni

Come per le altre penicilline, la contemporanea somministrazione di Probenecid e IBITAZINA ha determinato una più lunga emivita ed una più bassa clearance renale sia per la piperacillina che per il tazobactam; tuttavia, le concentrazioni plasmatiche di entrambi i farmaci sono inalterate.

Nessuna interazione è stata riscontrata tra IBITAZINA e Vancomicina o Tobramicina.

Durante la somministrazione simultanea di eparina, anticoagulanti orali ed altri farmaci che possono interferire con la coagulazione del sangue con compresa la funzione trombocitica, i parametri della coagulazione devono essere controllati più frequentemente e monitorati regolarmente.

La piperacillina quando utilizzata contemporaneamente con il vecuronio è stata coinvolta nel prolungamento del blocco neuromuscolare indotto dal vecuronio.

A causa del loro meccanismo d'azione simile, si prevede che il blocco neuromuscolare prodotto da uno qualsiasi dei rilassanti muscolari non depolarizzanti può essere prolungato in presenza di piperacillina.

La piperacillina può ridurre l'escrezione del metotressato; quindi, i livelli sierici del metotressato devono essere monitorati nei pazienti per evitare la tossicità da farmaco.

Interferenza con i test di laboratorio ed altri test diagnostici

Come per altre penicilline, la somministrazione di IBITAZINA può determinare una reazione di falsa positività per il glucosio nell'urina quando viene utilizzato un metodo di riduzione al rame. Si raccomanda l'utilizzo di test del glucosio basati sulla reazione enzimatica della glucosio ossidasi. Sono stati riportati dei risultati positivi utilizzando il test Platelia Aspergillus EIA della Bio-Rad Laboratoires in pazienti trattati con piperacillina/tazobactam iniettabile che in seguito sono risultati privi di infezioni da Aspergillus. La somministrazione di IBITAZINA può determinare altresì, positività al Test di Coombs diretto.

Sono state riportate reazioni crociate di polisaccaridi non-Aspergillus e polifuranosi con il test Platelia Aspergillus EIA della Bio-Rad Laboratoires. Pertanto i risultati positivi in pazienti che ricevono piperacillina/tazobactam devono essere interpretati con cautela e confermati da altri metodi diagnostici.

Avvertenze speciali

L'uso prolungato di penicilline, così come di altri antibiotici, può favorire lo sviluppo di microrganismi resistenti, inclusi miceti, che richiede l'adozione di adeguate misure terapeutiche.

Manifestazioni di tipo emorragico sono state riferite in alcuni pazienti trattati con antibiotici beta-lattamici. Queste reazioni erano associate, talvolta, ad anomalie delle prove di coagulazione, quali tempo di sanguinamento, aggregabilità piastrinica e tempo di protrombina; tali fenomeni si verificano più frequentemente nei pazienti con insufficienza renale. In tal caso sospendere il trattamento con piperacillina/tazobactam ed istituire una terapia adeguata.

Raramente è stata riscontrata colite pseudomembranosa correlabile all'uso dell'antibiotico. La colite pseudomembranosa provocata dall'antibiotico si può manifestare con una diarrea grave e persistente che può essere pericolosa per la vita.

L'insorgenza dei sintomi della colite pseudomembranosa può manifestarsi durante o dopo il trattamento antibatterico.

È importante considerare questa diagnosi in caso di diarrea o colite significativa nel corso della terapia con IBITAZINA. I casi lievi solitamente si risolvono con la sospensione del farmaco; tuttavia, nei casi più gravi è consigliato l'uso di liquidi, elettroliti, supplemento di proteine e, se

necessario, trattamento con vancomicina orale o teicoplanina orale. Sono controindicate le preparazioni che inibiscono la peristalsi.

Bambini al di sotto dei 2 anni

Poiché non sono ancora disponibili dati nei bambini al di sotto dei 2 anni, l'uso di IBITAZINA è sconsigliato.

Gravidanza e allattamento

Non ci sono studi adeguati e ben controllati con l'associazione piperacillina - tazobactam o con piperacillina o tazobactam da soli nelle donne in stato di gravidanza. La piperacillina ed il tazobactam attraversano la placenta.

Le donne in stato di gravidanza devono essere trattate solo se il beneficio atteso supera i possibili rischi per la donna in stato di gravidanza ed il feto.

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

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

Il prodotto non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari.

Dose, modo e tempo di somministrazione

IBITAZINA può essere somministrato sia per via intramuscolare che endovenosa. La fiala di solvente con lidocaina, acclusa alla confezione di IBITAZINA 2 g + 250 mg, va impiegata solo per la somministrazione intramuscolare.

IBITAZINA, diluito con appositi solventi, può essere somministrato per iniezione endovenosa lenta (durata almeno 3-5 minuti) o per fleboclisi (durata 20-30 min).

Adulti e ragazzi di età superiore ai 12 anni

Il dosaggio abituale per adulti e ragazzi dai 12 anni in poi con funzione renale normale è di 2 g + 250 mg di piperacillina/tazobactam ogni 12 ore per via intramuscolare; per via endovenosa la posologia varia da un minimo di 2 g + 250 mg fino ad un massimo di 4 g + 500 mg di piperacillina/tazobactam somministrati ogni 6, 8 o 12 ore.

Quando IBITAZINA viene utilizzato nella monoterapia empirica di infezioni presunte in pazienti adulti con neutropenia febbrile, il dosaggio consigliato è di 4 g + 500 mg di IBITAZINA ogni 6-8 ore, somministrati per via endovenosa.

Bambini ospedalizzati con infezioni intra-addominali

Per i bambini di età compresa tra 2 e 12 anni, che pesano fino a 40 kg e con funzionalità renale normale, il dosaggio suggerito per chilogrammo di peso corporeo è di 100 mg piperacillina + 12,5 mg tazobactam ogni 8 ore, somministrati per via endovenosa, mediante infusione lenta.

Per i bambini di età compresa tra 2 e 12 anni che pesano oltre 40 kg e con funzionalità renale normale, il dosaggio suggerito è di 4 g piperacillina + 500 mg tazobactam ogni 8 ore, somministrati per via endovenosa, mediante infusione lenta.

Bambini al di sotto dei 2 anni

Poiché non sono disponibili dati nei bambini al di sotto dei 2 anni, l'uso di IBITAZINA non è raccomandato in tale fascia di età.

Adulti e ragazzi di età superiore ai 12 anni con insufficienza renale

Nei pazienti con insufficienza renale i dosaggi endovenosi e gli intervalli di somministrazione devono essere adeguati in base al grado della residua funzionalità renale.

Le dosi giornaliere suggerite sono le seguenti:

Clearance della creatinina (ml/min)	Dosaggio raccomandato di IBITAZINA
> 40	Non è necessario alcun adeguamento posologico
20 - 40	Posologia massima consigliata: 4 g+500 mg ogni 8 ore
< 20	Posologia massima consigliata: 4 g+0,5 g ogni 12 ore

Nei pazienti in emodialisi, la dose giornaliera massima è di 8 g + 1 g di IBITAZINA. Poiché l'emodialisi rimuove dal 30% al 50% di piperacillina in 4 ore, i pazienti sottoposti a dialisi dovrebbero ricevere un flaconcino da 2 g + 0,250 g dopo ogni trattamento dialitico. Nei pazienti con danno renale ed insufficienza epatica, il dosaggio dei livelli sierici della piperacillina e del tazobactam fornirà ulteriori indicazioni per l'aggiustamento della posologia.

Bambini di 2-12 anni con insufficienza renale

Poiché la farmacocinetica di piperacillina/tazobactam non è stata studiata in pazienti pediatrici con insufficienza renale, le modifiche di dosaggio riportate nella tabella seguente devono essere considerate puramente indicative.

Ogni paziente dovrà essere monitorato attentamente per evidenziare eventuali segni di tossicità del farmaco. Il dosaggio del farmaco e l'intervallo dovrebbero essere adattati di conseguenza.

In linea generale, sono raccomandati i seguenti aggiustamenti nel dosaggio per i pazienti in età pediatrica con insufficienza renale di età compresa tra 2 e 12 anni:

Clearance della creatinina (ml/min)	Dosaggio raccomandato di IBITAZINA (per infusione endovenosa lenta)
> 50	(100 mg piperacillina+12,5 mg Tazobactam)/kg ogni 8 ore
≤ 50	(70 mg piperacillina+8,75 mg Tazobactam)/kg ogni 8 ore

Pazienti con alterata funzionalità epatica

Nei pazienti con alterata funzionalità epatica non è necessario procedere ad alcun aggiustamento posologico.

Durata del trattamento

La durata della terapia deve essere calcolata in base alla gravità dell'infezione e alla risposta clinica e batteriologica del paziente. Si raccomanda che la terapia abbia una durata di almeno 5 giorni fino ad un massimo di 14 giorni, considerando che la somministrazione della dose dovrebbe continuare per almeno 48 ore dopo la risoluzione dei segni e sintomi clinici.

ISTRUZIONI PER LA RICOSTITUZIONE E LA DILUIZIONE

A. Somministrazione intramuscolare

IBITAZINA 2g + 250 mg devono essere ricostituiti con la fiala di solvente acclusa alla confezione, contenente 4 ml di una soluzione di lidocaina allo 0,5 %.

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

Non superare la dose di 2 g + 250 mg di piperacillina/tazobactam per sito iniettivo.

Per una corretta ricostituzione osservare la seguente procedura

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

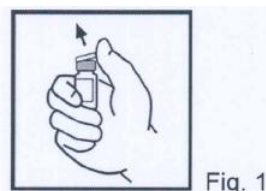


Fig. 1

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

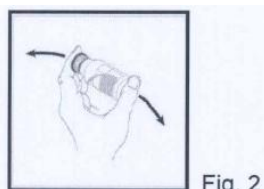


Fig. 2

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

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

B. Somministrazione endovenosa

Da effettuarsi unicamente da personale sanitario.

Ricostituire il prodotto con 10 ml di solvente, utilizzando una delle soluzioni compatibili elencate di seguito.

Soluzioni compatibili:

- Acqua per preparazioni iniettabili
- Soluzione fisiologica
- Acqua per preparazioni iniettabili con alcool benzilico
- Soluzione fisiologica con alcool benzilico
- Acqua per preparazioni iniettabili con parabens
- Soluzione fisiologica con parabens
- Destrosio 5%

Agitare il flaconcino contenente il liofilizzato da ricostituire in modo da ottenere il distacco della polvere dal fondo del flaconcino.

Con una siringa prelevare un idoneo solvente e introdurlo nel flaconcino contenente il liofilizzato.

Agitare vigorosamente fino a completa dissoluzione della polvere. Sotto agitazione costante, la ricostituzione dovrebbe avvenire entro 10 minuti.

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

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

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

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

Incompatibilità

Quando IBITAZINA deve essere somministrato contemporaneamente con altri antibiotici (per esempio aminoglicosidi), i farmaci devono essere somministrati separatamente. Il mescolamento in vitro di IBITAZINA con un aminoglicoside può determinare una sostanziale inattivazione dell'aminoglicoside.

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

IBITAZINA non deve essere mescolato con altri farmaci nella stessa siringa o nella bottiglia per infusione poiché la compatibilità non è stata stabilita.

IBITAZINA non deve essere usato con soluzioni contenenti esclusivamente sodio bicarbonato a causa della instabilità chimica.

IBITAZINA non deve essere aggiunto a prodotti ematici a albumine idrolizzate.

Sovradosaggio

Sono stati segnalati casi di sovradosaggio con piperacillina e tazobactam. La maggioranza di quegli eventi di cui si ha esperienza, compresi nausea, vomito e diarrea sana stati riportati con i dosaggi soliti raccomandati. I pazienti possono sperimentare eccitabilità neuromuscolare o convulsioni se sono somministrate per via endovenosa dosi più elevate di quelle raccomandate (in modo particolare in presenza di insufficienza renale).

Il trattamento deve essere di supporto e sintomatico secondo la presentazione clinica del paziente. Eccessive concentrazioni sieriche della piperacillina o del tazobactam potrebbero essere ridotte con l'emodialisi.

Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono elencati per organi ed apparati e sono suddivisi in ordine di frequenza decrescente secondo le seguenti definizioni:

- molto comuni = effetti che si verificano con una frequenza $\geq 10\%$
- comuni = effetti che si verificano con una frequenza $\geq 1\%$
- non comuni = effetti che si verificano con una frequenza $\geq 0.1\%$ e $< 1\%$
- rari = effetti che si verificano con una frequenza $\geq 0.01\%$ e $< 0.1\%$
- molto rari = effetti che si verificano con una frequenza $< 0.01\%$

Infezioni ed infestazioni

Non comuni: superinfezione da Candida

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comuni: leucopenia, neutropenia, trombocitopenia.

Rari: anemia, manifestazioni di sanguinamento (compresa porpora, epistassi, prolungamento del tempo di sanguinamento), eosinofilia, anemia emolitica.

Molto rari: agranulocitosi, pancitopenia, prolungamento del tempo di tromboplastina parziale, prolungamento del tempo di protrombina, trombocitosi.

Disturbi del Sistema Immunitario

Non comuni: reazione di ipersensibilità.

Rari: reazione anafilattica/anafilattoide (compreso shock).

Disturbi del Metabolismo e della nutrizione

Molto rari: diminuzione dell'albumina ematica, diminuzione della glicemia, diminuzione delle proteine ematiche totali, ipocaliemia.

Patologie del Sistema Nervoso

Non comuni: mal di testa, insonnia.

Patologie vascolari

Non comuni: ipotensione, flebite, tromboflebite

Rari: vampate

Patologie gastrointestinali

Comuni: diarrea, nausea, vomito

Non comuni: costipazione, dispepsia, ittero, stomatite

Rari: dolore addominale, colite pseudomembranosa

Patologie epatobiliari

Non comuni: aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi

Rari: aumento della bilirubina, aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento della gammaglutamiltransferasi, epatite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comuni: rash

Non comuni: prurito, orticaria

Rari: dermatite bollosa, eritema multiforme

Molto rari: sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo.

Rari: artralgia

Patologie renali ed urinarie

Non comuni: aumento della creatinina ematica

Rari: nefrite interstiziale, insufficienza renale

Molto rari: aumento dell'azotemia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comuni: febbre, reazione nel sito di iniezione

Rari: rigidità

La terapia con piperacillina è stata associata ad una aumentata incidenza di febbre e rash nei pazienti con fibrosi cistica.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati. E' importante comunicare al medico o al farmacista la comparsa di qualsiasi effetto indesiderato anche non descritto nel foglio illustrativo.

SCADENZA E CONSERVAZIONE

Scadenza: vedere la data di scadenza riportata sulla confezione.

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

Attenzione: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

Dopo la ricostituzione la soluzione deve essere somministrata immediatamente.

Le soluzioni non utilizzate vanno eliminate.

Tenere il medicinale fuori della portata e della vista dei bambini

Composizione

Il flaconcino di polvere contiene:

Principi attivi:

Piperacillina sodica (equiv. a piperacillina 2 g) 2085,0 mg

Tazobactam sodico (equiv. a tazobactam 250 mg) 268,3 mg

La fiala solvente contiene:

Lidocaina cloridrato; Acqua per preparazioni iniettabili.

Forma farmaceutica e contenuto

Polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare

(la fiala di solvente, contenente lidocaina cloridrato, è per esclusivo uso intramuscolare).

Astuccio da 1 flaconcino di polvere da 2 g + 250 mg di piperacillina e tazobactam e 1 fiala solvente da 20mg/4ml di lidocaina cloridrato.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Ibigen srl – via Fossignano, 2 – Aprilia (LT)

Produttore

Istituto Biochimico Italiano G. Lorenzini SpA - via Fossignano, 2 – Aprilia (LT)

ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco del Gennaio 2009