

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Piperacilina/ Tazobactam Accordpharma 2g/ 0,25g polvo y disolvente para solución para perfusión EFG.
Piperacilina/ Tazobactam Accordpharma 4 g/ 0,5g polvo para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene piperacilina (como sal sódica) equivalente a 2 g y tazobactam (como sal sódica) equivalente a 0,25g.

Cada vial de Piperacilina/ Tazobactam Accordpharma 2g/0,25 g contiene 4,70mmol (108 mg) de sodio.

Cada vial contiene piperacilina (como sal sódica) equivalente a 4 gy tazobactam (como sal sódica) equivalente a 0,5g.

Cada vial de Piperacilina/ Tazobactam Accordpharma 4g/0,5 g contiene 9,40 mmol (216 mg) de sodio.

Excipientes:

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Piperacilina/Tazobactam Accordpharma 2g/ 0,25g: polvo y disolvente para solución para perfusión.

Piperacilina/Tazobactam Accordpharma 4g/ 0,5g: polvo para solución para perfusión.

Polvo de color blanco o blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Piperacilina/Tazobactam Accordpharma está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños de más de 2 años de edad (ver secciones 4.2 y 5.1):

Adultos y adolescente

- Neumonía grave incluyendo neumonía hospitalaria y asociada al respirador
- Infecciones complicadas del tracto urinario (incluida la pielonefritis)
- Infecciones intraabdominales complicadas
- Infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos (incluidas las infecciones del pie diabético)
- Tratamiento de pacientes con bacteriemia que cursa en asociación o se sospeche que esté asociada a alguna de las infecciones descritas anteriormente.

Piperacilina/Tazobactam Accordpharma podrá ser utilizado en el manejo de pacientes neutropénicos con fiebre que se sospeche que se debe a una infección bacteriana.

Niños de 2 a 12 años de edad

- Infecciones intraabdominales complicadas

Piperacilina/Tazobactam Accordpharma podrá ser utilizado en el manejo de niños neutropénicos con fiebre que se sospeche que se deba a una infección bacteriana.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis y frecuencia de administración de Piperacilina/Tazobactam Accordpharma, depende de la gravedad, de la localización de la infección y de los patógenos esperados.

Pacientes adultos y adolescentes

Infecciones

La dosis habitual es de 4 g de piperacilina/0,5 g de tazobactam administrados cada 8 horas.

Para la neumonía hospitalaria y las infecciones bacterianas en pacientes neutropénicos, la dosis recomendada es de 4 g de piperacilina/0,5 g de tazobactam administrados cada 6 horas. Este régimen podrá aplicarse también para tratar pacientes con otras infecciones indicadas, cuando son particularmente graves.

La tabla siguiente resume la frecuencia de tratamiento y la dosis recomendada para los pacientes adultos y adolescentes, por indicación o enfermedad.

Frecuencia de tratamiento	Piperacilina/Tazobactam 4g/0,5g
Cada 6 horas	Neumonía grave
	Adultos neutropénicos con fiebre que se sospecha que se debe a una infección bacteriana
Cada 8 horas	Infecciones complicadas del tracto urinario (incluida la pielonefritis)
	Infecciones intraabdominales complicadas
	Infecciones de la piel y los tejidos blandos (incluidas las infecciones de pie diabético)

Insuficiencia renal

Se debe ajustar la dosis intravenosa en función del grado existente de insuficiencia renal, del siguiente modo (se debe vigilar estrechamente a cada paciente en busca de signos de toxicidad del producto; la dosis del medicamento y el intervalo de administración deben ajustarse convenientemente):

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Piperacilina/Tazobactam (dosis recomendada)
> 40	No es necesario ajustar la dosis
20-40	Dosis máxima sugerida: 4 g/0,5 g cada 8 horas
< 20	Dosis máxima sugerida: 4 g/0,5 g cada 12 horas

A los pacientes en hemodiálisis se les debe administrar una dosis adicional de 2 g/0,25 g de piperacilina/tazobactam después de cada periodo de diálisis, dado que la hemodiálisis elimina el 30%-50% de la piperacilina en un plazo de 4 horas.

Insuficiencia hepática

No es necesario el ajuste de dosis (ver sección 5.2).

Dosis en pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada con una función renal normal o con unos valores de aclaramiento de creatinina por encima de 40 ml/min.

Población pediátrica (2-12 años de edad)

Infecciones

La siguiente tabla resume la frecuencia de tratamiento y la dosis por peso corporal en pacientes pediátricos de 2 a 12 años de edad, por indicación o enfermedad:

Dosis por peso y frecuencia de tratamiento	Indicación/enfermedad
80 mg de piperacilina/10 mg de tazobactam por kg de peso corporal/cada 6 horas	Niños neutropénicos con fiebre que se sospecha que se debe a infecciones bacterianas *
100 mg de piperacilina/12,5 mg de tazobactam por kg de peso corporal/cada 8 horas	Infecciones intraabdominales complicadas*

*No exceder el máximo de 4g/0,5g por dosis a lo largo de 30 minutos-

Insuficiencia renal

Se debe ajustar la dosis intravenosa en función del grado existente de insuficiencia renal, del siguiente modo (se debe vigilar estrechamente a cada paciente en busca de signos de toxicidad del producto; la dosis del medicamento y el intervalo de administración deben ajustarse convenientemente):

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Piperacilina/Tazobactam (dosis recomendada)
> 50	No es necesario ajustar la dosis
≤ 50	70 mg de piperacilina/8,75 mg de tazobactam / kg cada 8 horas

A los niños en hemodiálisis se les debe administrar una dosis adicional de 40 mg de piperacilina/5 mg de tazobactam/kg después de cada periodo de diálisis.

Uso en niños menores de 2 años

No se han establecido la seguridad y la eficacia de piperacilina/tazobactam en niños de 0 a 2 años. No hay datos disponibles de ensayos clínicos controlados.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento, para la mayoría de las indicaciones, oscila entre 5-14 días. Sin embargo la duración del tratamiento dependerá de la gravedad de la infección, del patógeno/s y de la respuesta clínica y bacteriológica del paciente.

Vía de administración

Piperacilina/Tazobactam Accordpharma 2g/ 0,25g se administra por perfusión intravenosa (a lo largo de 30 minutos).

Piperacilina/Tazobactam Accordpharma 4g/ 0,25g se administra por perfusión intravenosa (a lo largo de 30 minutos).

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos, a cualquier otro antibacteriano penicilínico o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Antecedentes de reacciones alérgicas agudas graves a cualquier otro principio activo betalactámico (por ejemplo, cefalosporinas, monobactámicos o carbapenémicos).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La selección de piperacilina/tazobactam para el tratamiento de un paciente individual debe tener en cuenta la conveniencia de utilizar una penicilina semi-sintética de amplio espectro, basándose en factores como la severidad de la infección y la prevalencia de la resistencia a otros agentes antibacterianos adecuados.

Antes de iniciar el tratamiento con piperacilina/tazobactam, se debe efectuar una cuidadosa investigación sobre reacciones previas de hipersensibilidad a las penicilinas, otros betalactámicos (por ejemplo, cefalosporinas, monobactámicos o carbapenémicos) y otros alérgenos. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (reacciones anafilácticas/anafilactoides [incluyendo shock]), en pacientes en tratamiento con penicilinas lo que incluye piperacilina/tazobactam. Estas reacciones tienen más probabilidades de aparecer en personas con antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos. Las reacciones graves de hipersensibilidad precisan la suspensión del antibiótico y pueden requerir la administración de epinefrina y otras medidas de urgencia.

Piperacilina/Tazobactam puede causar reacciones cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos, y pustulosis exantemática aguda generalizada (ver sección 4.8). Se debe controlar estrechamente a los pacientes que desarrollen una erupción cutánea y se debe interrumpir el tratamiento con Piperacilina/Tazobactam si las lesiones progresan.

La colitis pseudomembranosa inducida por antibióticos puede manifestarse por una diarrea grave y persistente, que puede resultar potencialmente mortal. La aparición de los síntomas de colitis pseudomembranosa se puede producir durante o después del tratamiento antibacteriano. En estos casos debe interrumpirse piperacilina/tazobactam.

El tratamiento con piperacilina/tazobactam puede dar lugar a la aparición de microorganismos resistentes, que podrían provocar sobreinfecciones.

Se han producido manifestaciones hemorrágicas en algunos pacientes tratados con antibióticos betalactámicos. Estas reacciones se han asociado en algunas ocasiones, a alteraciones de las pruebas de coagulación, tales como tiempo de coagulación, agregación plaquetaria y tiempo de protrombina, y son más probables en pacientes con insuficiencia renal. Si se producen manifestaciones hemorrágicas, debe retirarse el antibiótico e instaurarse un tratamiento apropiado.

Se puede producir leucopenia y neutropenia, especialmente durante el tratamiento prolongado; en consecuencia, se debe realizar una evaluación periódica de la función hematopoyética.

Al igual que sucede con otras penicilinas, cuando se administran dosis altas, pueden aparecer complicaciones neurológicas manifestadas por convulsiones, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

Cada vial de Piperacilina/Tazobactam Accordpharma 2g/ 0,25g contiene 4,70 mmol (108 mg) de sodio y cada vial de Piperacilina/Tazobactam Accordpharma 4g/0,5g contiene 9,40 mmol (216 mg) de sodio, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas con control de sodio.

Se puede producir hipopotasemia en pacientes con bajas reservas de potasio o en los que reciben medicamentos concomitantes que pueden disminuir las concentraciones de potasio; sería recomendable realizar determinaciones periódicas de electrolitos a estos pacientes.

Linfocitosis hemofagocítica (LHH)

Se han notificado casos de LHH en pacientes tratados con piperacilina/tazobactam, a menudo después de un tratamiento superior a 10 días. La linfocitosis hemofagocítica es un síndrome potencialmente mortal de la activación inmunitaria patológica que se caracteriza por signos y síntomas clínicos de una inflamación sistémica excesiva (p. ej. fiebre, hepatoesplenomegalia, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, ferritina sérica elevada, citopenias y hemofagocitosis). Los pacientes que presenten manifestaciones tempranas de la activación inmunitaria patológica deben ser evaluados de inmediato. Si se

establece un diagnóstico de (linfocitosis hemofagocítica) LHH, se debe suspender el tratamiento con piperacilina/tazobactam.

Insuficiencia renal

Debido a su posible nefrotoxicidad (ver sección 4.8), la piperacilina/tazobactam se debe administrar con cautela en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes sometidos a hemodiálisis. Las dosis intravenosas y los intervalos de administración se deben ajustar al grado de insuficiencia de la función renal (ver sección 4.2).

En un análisis secundario en el que se utilizó información de un ensayo aleatorio con un gran número de pacientes, multicéntrico, y controlado, cuando se examinó la tasa de filtración glomerular (GFR) después de la administración de antibióticos de uso frecuente en pacientes en estado crítico, el uso de piperacilina/tazobactam se asoció con una tasa más baja de mejora de GFR reversible en comparación con otros antibióticos. Este análisis secundario concluyó que la piperacilina/tazobactam era la causa de recuperación renal tardía en estos pacientes.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Relajantes musculares no despolarizantes

En su administración concomitante con vecuronio, la piperacilina ha sido relacionada con la prolongación del bloqueo neuromuscular del vecuronio. Debido a sus mecanismos de acción similares, es previsible que el bloqueo neuromuscular producido por cualquiera de los relajantes musculares no despolarizantes se pueda prolongar en presencia de piperacilina.

Anticoagulantes orales

Durante la administración simultánea de heparina, anticoagulantes orales y otras sustancias que puedan afectar al sistema de coagulación sanguínea, incluida la función trombocítica, se deben realizar pruebas de coagulación adecuadas con mayor frecuencia y vigilarse periódicamente.

Metotrexato

La piperacilina puede reducir la eliminación de metotrexato; por ello, se deben controlar los niveles séricos de metotrexato para evitar la toxicidad del fármaco.

Probenecid

Como con otras penicilinas, la administración simultánea de probenecid y piperacilina/tazobactam prolonga la semivida y reduce el aclaramiento renal de la piperacilina y el tazobactam, aunque las concentraciones plasmáticas máximas de ambos fármacos no se ven afectadas.

Aminoglucósidos

La piperacilina, bien sola o con tazobactam, no alteró significativamente la farmacocinética de la tobramicina en sujetos con una función renal normal y en aquellos con insuficiencia renal leve o moderada. La farmacocinética de la piperacilina, el tazobactam y el metabolito M1 tampoco se vio alterada significativamente por la administración de tobramicina.

Se ha demostrado la inactivación de tobramicina y gentamicina por piperacilina en pacientes con insuficiencia renal grave.

Para obtener información relacionada con la administración de piperacilina/tazobactam con aminoglucósidos, ver sección 6.2.

Vancomicina

No se han observado interacciones farmacocinéticas entre piperacilina/tazobactam y vancomicina. Sin embargo, un número limitado de estudios retrospectivos han detectado una mayor incidencia de insuficiencia renal aguda en pacientes a los que se ha administrado de forma concomitante piperacilina/tazobactam y vancomicina en comparación con vancomicina sola.

Efectos sobre las pruebas de laboratorio

Como con otras penicilinas, los métodos no enzimáticos de medición de la glucosuria pueden producir resultados falsos positivos. En consecuencia, durante el tratamiento con piperacilina/tazobactam se requieren métodos enzimáticos de medición de glucosuria.

Diversos métodos químicos de determinación de la proteinuria pueden dar lugar a resultados falsos positivos. La determinación de la proteinuria con tiras reactivas no se ve afectada.

La prueba de Coombs directa podría ser positiva.

Las pruebas de enzimoanálisis (EIA) de *Platelia Aspergillus* de los laboratorios Bio-Rad podrían dar lugar a resultados falsos positivos en los pacientes tratados con piperacilina/tazobactam. Se han notificado reacciones cruzadas entre polisacáridos y polifuranos no provenientes de *Aspergillus* y la prueba de EIA de *Platelia Aspergillus* de los laboratorios Bio-Rad.

Los resultados positivos de los métodos que se han enumerado en pacientes tratados con piperacilina/tazobactam deben confirmarse con otros métodos diagnósticos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de piperacilina/tazobactam en mujeres embarazadas.

Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, pero no teratogenicidad, con dosis tóxicas para la madre (ver sección 5.3).

La piperacilina y el tazobactam atraviesan la placenta. Piperacilina/tazobactam sólo se deben utilizar durante el embarazo si está claramente indicado, p.e: si los beneficios esperados superan los posibles riesgos para la mujer embarazada y para el feto.

Lactancia

La piperacilina se excreta en bajas concentraciones en la leche materna; no se han estudiado las concentraciones de tazobactam en la leche materna. Solamente se debe tratar a las mujeres en periodo de lactancia si los beneficios esperados superan los posibles riesgos para la mujer y para el niño.

Fertilidad

Un estudio de fertilidad realizado en ratas no mostró ningún efecto sobre la fertilidad y el apareamiento tras la administración intraperitoneal de tazobactam o de la combinación piperacilina/tazobactam (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia (que afecta a 1 de cada 10 pacientes) es diarrea.

Entre las reacciones adversas más graves, la colitis pseudomembranosa y necrólisis epidérmica tóxica afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes. Las frecuencias de pancitopenia, shock anafiláctico y síndrome de Stevens-Johnson no pueden estimarse a partir de los datos disponibles actualmente.

En la tabla siguiente, se enumeran las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas y término preferido de MedDRA. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/1.00 a <1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/1.00	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		Infección por <i>Cándida</i> *		Colitis pseudomembranosa	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia	Leucopenia	Agranulocitosis	Pancitopenia*, neutropenia, anemia hemolítica*, eosinofilia*, trombocitosis*
Trastornos del sistema inmunológico					Reacción anafilactoide*, reacción anafiláctica*, shock anafilactoide*, shock anafiláctico*, hipersensibilidad*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Hipopotasemia		
Trastornos psiquiátricos		Insomnio			
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea			
Trastornos vasculares			Hipotensión, tromboflebitis, flebitis, sofocos		
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino				Epistaxis	Pneumonía eosinofílica
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Dolor abdominal, vómitos, náuseas, estreñimiento, dispepsia		Estomatitis	
Trastornos hepato biliares					Hepatitis*, ictericia

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/1.00 a <1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/1.00	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción, prurito	Eritema multiforme*, urticaria, erupción maculopapular	Necrólisis epidérmica tóxica*	Síndrome de Stevens-Johnson*, dermatitis exfoliativa, reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)*, pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)*, dermatitis bullosa, púrpura
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			artralgia, mialgia		
Trastornos renales y urinarios					insuficiencia renal, nefritis tubulointersticial*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		fiebre, reacción en el lugar de inyección	escalofríos		

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/1.00$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/1.00$	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Exploraciones complementarias		Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, disminución de las proteínas totales, disminución de la albúmina en sangre, prueba de Coombs directa positiva, aumento de la creatinina en sangre, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la urea en sangre, prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada	Disminución de glucosa en sangre, aumento de la bilirrubina en sangre, prolongación del tiempo de protrombina		Prolongación del tiempo de hemorragia, aumento de la gamma glutamiltransferasa

El tratamiento con piperacilina se ha asociado a un aumento de la incidencia de fiebre y de las erupciones cutáneas, en pacientes con fibrosis quística.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Síntomas

Se han notificado casos de sobredosis post-comercialización con piperacilina/tazobactam. La mayoría de las reacciones adversas presentadas, como náuseas, vómitos y diarrea, también se han notificado con la dosis habitual recomendada. Los pacientes pueden presentar excitabilidad neuromuscular o convulsiones si se administran por vía intravenosa dosis más altas de las recomendadas (especialmente en presencia de insuficiencia renal).

Tratamiento

En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con piperacilina/tazobactam. No se conoce ningún antídoto específico.

Deberá administrarse el tratamiento de soporte y sintomático acorde con el estado clínico del paciente. Las concentraciones excesivas de piperacilina o tazobactam en sangre, se pueden reducir mediante hemodiálisis (ver sección 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Las concentraciones máximas de piperacilina y tazobactam tras la administración de 4 g/0,5 g a lo largo de 30 minutos mediante perfusión intravenosa son de 298 µg/ml y 34 µg/ml, respectivamente.

Distribución

Tanto la piperacilina como el tazobactam se unen a las proteínas plasmáticas en aproximadamente un 30%. La unión a las proteínas de la piperacilina y el tazobactam no se vea afectada por la presencia del otro compuesto. La unión a las proteínas del metabolito del tazobactam es insignificante.

Piperacilina/tazobactam se distribuye ampliamente en los tejidos y líquidos corporales, lo que incluye la mucosa intestinal, la vesícula biliar, el pulmón, la bilis y el hueso. Las concentraciones tisulares medias corresponden generalmente al 50%-100% de las plasmáticas. Como en el caso de otras penicilinas, la distribución en el líquido cefalorraquídeo es escasa en las personas sin inflamación de las meninges.

Biotransformación

La piperacilina se metaboliza en un desetil metabolito microbiológicamente menos activo. El tazobactam se metaboliza en un único metabolito que ha demostrado ser microbiológicamente inactivo.

Eliminación

La piperacilina y el tazobactam se eliminan a través del riñón mediante filtración glomerular y secreción tubular.

La piperacilina se excreta rápidamente sin modificar, apareciendo en la orina el 68% de la dosis administrada. El tazobactam y su metabolito se eliminan principalmente por excreción renal: el 80% de la dosis aparece en forma de fármaco sin modificar y el resto en forma del metabolito único. La piperacilina, el tazobactam y la desetilpiperacilina también se eliminan por la bilis.

Tras la administración de dosis únicas o repetidas de piperacilina/tazobactam a sujetos sanos, la semivida plasmática de la piperacilina y del tazobactam se halló comprendida entre 0,7 y 1,2 horas, sin que se viera afectada por la dosis o por la duración de la perfusión. Las semividas de eliminación de la piperacilina y del tazobactam aumentan con la disminución de aclaramiento renal.

No se producen cambios significativos de la farmacocinética de la piperacilina debidos al tazobactam. La piperacilina parece reducir ligeramente el aclaramiento del tazobactam.

Poblaciones especiales

La semivida de la piperacilina y del tazobactam aumenta en aproximadamente un 25% y un 18%, respectivamente, en pacientes con cirrosis hepática en comparación con sujetos sanos.

La semivida de la piperacilina y del tazobactam aumenta con la disminución del aclaramiento de creatinina. El incremento de la semivida es de dos y cuatro veces para piperacilina y tazobactam, respectivamente, con un aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/min en comparación con pacientes con una función renal normal.

La hemodiálisis elimina entre el 30% y el 50% de piperacilina/tazobactam, con un 5% adicional de la dosis de tazobactam eliminada en forma de su metabolito. La diálisis peritoneal elimina aproximadamente el 6% y el 21% de las dosis de piperacilina y tazobactam, respectivamente, con eliminación de hasta el 18% de la dosis de tazobactam en forma de su metabolito.

Población pediátrica

En un análisis de farmacocinética poblacional, el aclaramiento estimado en pacientes con una edad entre 9 meses y 12 años fue comparable al de los adultos, con un valor poblacional medio (error estándar) de 5,64 (0,34) ml/min/kg. El aclaramiento de la piperacilina estimado es del 80% de este valor en pacientes pediátricos de 2-9 meses de edad. El valor poblacional medio (error estándar) del volumen de distribución de la piperacilina es de 0,243 (0,011) l/kg y es independiente de la edad.

Pacientes de edad avanzada

La semivida media de la piperacilina y del tazobactam fue un 32% y un 55% mayor, respectivamente, en sujetos de edad avanzada en comparación con los más jóvenes. Esta diferencia podría deberse a variaciones en el aclaramiento de creatinina relacionadas con la edad.

Raza

No se observaron diferencias en la farmacocinética de la piperacilina y del tazobactam entre los voluntarios sanos asiáticos (n = 9) y los de raza blanca (n = 9) que recibieron dosis únicas de 4 g/0,5 g.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan riesgos especiales en humanos según estudios convencionales de toxicidad de dosis repetidas y genotoxicidad. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con piperacilina/tazobactam.

Un estudio de fertilidad y de reproducción general tras la administración intraperitoneal de tazobactam o la combinación piperacilina/tazobactam en ratas, reportó una disminución en el tamaño de la camada y un aumento de los fetos con retraso de osificación y variaciones de las costillas, junto con aparición de toxicidad materna. La fertilidad de la generación F1 y el desarrollo embrionario de la generación F2 no se alteraron.

Un estudio de teratogenicidad en ratas y ratones, tras la administración intravenosa de tazobactam o la combinación piperacilina/tazobactam, mostró una ligera reducción en el peso fetal a dosis maternas tóxicas pero no mostró efectos teratógenos.

El desarrollo peri/postnatal se vio alterado (disminución del peso fetal, aumento de la mortalidad de las crías, aumento de nacidos muertos) junto con aparición de toxicidad materna tras la administración intraperitoneal de tazobactam o la combinación piperacilina/tazobactam en la rata.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Piperacilina/Tazobactam Accordpharma 2g/ 0,25g: agua para inyección.

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en el epígrafe 6.6.

Siempre que se utilice Piperacilina/Tazobactam Accordpharma simultáneamente con otro antibiótico (por ejemplo, aminoglucósidos), los fármacos deberán administrarse por separado. La mezcla de antibióticos betalactámicos con aminoglucósidos in vitro puede dar lugar a una inactivación sustancial del aminoglucósido.

Piperacilina/Tazobactam Accordpharma no debe mezclarse con otras sustancias en una jeringa o frasco para perfusión, ya que no se ha establecido su compatibilidad.

Por causas de inestabilidad química, Piperacilina/Tazobactam Accordpharma no debe utilizarse con soluciones que solamente contengan bicarbonato sódico.

Piperacilina/Tazobactam Accordpharma no es compatible con la solución de Ringer lactato.

Piperacilina/Tazobactam Accordpharma no debe añadirse a hemoderivados o a hidrolizados de albúmina.

6.3. Periodo de validez

Vial sin abrir: 3 años.

Reconstitución y dilución : Las soluciones reconstituidas y/o diluidas preparadas para su uso intravenoso, en bolsas i.v. o jeringas, tienen un periodo de validez de 48 horas en refrigeración (2-8°C).

Desde el punto de vista microbiológico, las soluciones reconstituidas y diluidas se deben utilizar inmediatamente. Si no se usan de inmediato, las condiciones y tiempos en uso serán responsabilidad del usuario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Vial sin abrir: El vial liofilizado no precisa condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido y diluido, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Piperacilina/Tazobactam Accordpharma 2g/ 0,25g: Vial de vidrio tipo II de 20 ml con tapón elastómero y cápsula flip-off

Piperacilina/Tazobactam Accordpharma 4g/ 0,5g: Vial de vidrio tipo II de 50 ml con tapón elastómero y cápsula flip-off

Los envases de Piperacilina/Tazobactam Accordpharma 2g/ 0,25g contienen una ampolla de 10 ml de agua estéril para inyección.

Los envases de Piperacilina/Tazobactam Accordpharma 4g/ 0,5g contienen un set estéril de transferencia de fluidos.

Piperacilina/Tazobactam Accordpharma 2g/ 0,25 g polvo y disolvente para solución inyectable: Envase conteniendo 1 vial y 1 ampolla. Envase clínico conteniendo 50 viales y 50 ampollas.

Piperacilina/Tazobactam Accordpharma 4g/ 0,5 g polvo para solución inyectable: Envase conteniendo 1 vial y 1 set estéril de transferencia de fluidos. Envase clínico conteniendo 50 viales y sets estériles de transferencia de fluidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La reconstitución y la dilución deben efectuarse en condiciones asépticas. Antes de su administración, la solución debe inspeccionarse visualmente en busca de partículas y cambio de color. Solamente se debe utilizar la solución si es transparente y está exenta de partículas.

Vía intravenosa

Para favorecer la reconstitución del vial, invertirlo y agitarlo para desprender el polvo adherido a las paredes. Añadir el disolvente y agitar hasta completa disolución.

Debe reconstituirse cada vial con el volumen de disolvente que se muestra en la tabla siguiente, mediante el uso de uno de los disolventes compatibles para reconstitución. Agitar con movimientos rotatorios hasta que se disuelva. Si se agita de manera constante, se suele reconstituir en un plazo de 5 a 10 minutos (véanse los detalles de manipulación más adelante).

Contenido del vial	Volumen de disolvente* que debe añadirse al vial
2 g / 0,25 g (2 g de piperacilina y 0,25 g de tazobactam)	10 ml
4 g / 0,5 g (4 g de piperacilina y 0,5 g de tazobactam)	20 ml

* Disolventes compatibles para reconstitución:

- * Agua estéril para preparaciones inyectables ⁽¹⁾.
- * Agua bacteriostática para inyección.
- * Suero fisiológico (cloruro sódico al 0,9% en agua).

⁽¹⁾ El volumen máximo recomendado de agua estéril para preparaciones inyectables por dosis es de 50 ml.

Las soluciones reconstituidas se deben extraer del vial con una jeringa. Después de la reconstitución del modo indicado, el contenido del vial extraído con una jeringa proporcionará la cantidad nominal de piperacilina y tazobactam.

Las soluciones reconstituidas pueden diluirse posteriormente hasta el volumen deseado (por ejemplo, de 50 ml a 150 ml) con uno de los siguientes disolventes compatibles:

- * Agua estéril para inyección.
- * Solución fisiológica (cloruro sódico al 0,9% en agua).
- * Solución glucosada (Dextrosa al 5% en agua).
- * Solución (Dextrosa al 5% y cloruro sódico al 0,9% en agua).

Para las incompatibilidades, ver sección 6.2.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Para un solo uso únicamente. Desechar cualquier solución no utilizada.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center. Moll de Barcelona, s/n, Edificio Est, 6ª planta.

08039, Barcelona (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Piperacilina/Tazobactam Accordpharma 2g/ 0,25g polvo y disolvente para solución para perfusión EFG: 68206

Piperacilina/Tazobactam Accordpharma 4g/ 0,5g polvo para solución para perfusión EFG: 68207

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Noviembre 2006

Fecha de la última renovación de la autorización: Junio 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios <http://www.aemps.gob.es/>.