

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Piperacilina/Tazobactam Hospira 2 g/0,25 g 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 0,25 g.

Cada vial de Piperacilina/Tazobactam Hospira 2 g/0,25 g polvo para solución para perfusión contiene 4,72 mmol (109 mg) de sodio.

.

Excipiente(s) con efecto conocido

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.
Polvo de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Piperacilina/tazobactam 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 adolescentes

- Neumonía grave incluyendo neumonía hospitalaria y asociada a ventilación
- 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 podrá ser utilizado en el manejo de pacientes neutropénicos con fiebre que se sospecha que se debe a una infección bacteriana.

Niños de 2 a 12 años de edad

- Infecciones intraabdominales complicadas

Piperacilina/tazobactam 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, 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 4 g / 0.5 g
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 del 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).

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 4 g/0,5 g 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 2g/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 casos de reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (reacciones anafilácticas/anafilactoides [incluido el shock]) en pacientes que reciben terapia con penicilinas, incluyendo 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.

La piperacilina y el tazobactam pueden producir reacciones adversas cutáneas graves, tales como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacciones al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos y pustulosis exantemática generalizada aguda (ver sección 4.8). Si los pacientes desarrollan erupción cutánea, deben ser monitorizados cuidadosamente e interrumpir la administración de 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 Hospira 2 g/0,25 g contiene 4,72 mmol (109 mg) de sodio, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento con pacientes con dietas pobres en sodio.

Se puede producir hipopotasemia en pacientes con bajas reservas de potasio o en los que reciben medicaciones concomitantes que puedan disminuir los niveles de potasio; sería recomendable realizar determinaciones periódicas de electrolitos a estos pacientes.

Insuficiencia renal

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

En un análisis secundario utilizando datos de un gran ensayo multicéntrico, controlado aleatoriamente, cuando se examinó la tasa de filtración glomerular (TFG) después de la administración de antibióticos de uso frecuente en pacientes críticamente enfermos, el uso de piperacilina / tazobactam se asoció con una menor tasa de GFR reversible en comparación con los otros antibióticos. Este análisis secundario concluyó que la piperacilina / tazobactam fue una causa de retraso en la recuperación renal 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 pueden 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 excreción del metotrexato, por lo tanto, deben vigilarse los niveles séricos del 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.

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 la 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 polifuranosas 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.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad en el desarrollo pero no teratogenicidad, con dosis tóxicas para la madre (ver sección 5.3).

La piperacilina y el tazobactam atraviesan la placenta. Piperacilina/tazobactam sólo debería utilizarse 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 más frecuencia (que afectan de 1 a 10 pacientes de cada 100) es diarrea

Entre las reacciones adversas más graves se encuentran colitis pseudo-membranosa y la necrosis epidérmica tóxica que ocurren en 1 a 10 pacientes en 10.000 pacientes. Las frecuencias de pancitopenia, shock anafiláctico y síndrome de Stevens-Johnson no se pueden estimar 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 ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		candidiasis		colitis pseudomembranosa	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		trombocitopenia anemia,	leucopenia,	agranulocitosis,,	Pancitopenia, neutropenia, anemia hemolítica, eosinofilia,

Trastornos del sistema inmunológico					shock anafilactoide*, shock anafiláctico*, reacción anafilactoide, reacción anafiláctica, hipersensibilidad
Trastornos del metabolism y de la nutrición			hipopotasemia		
Trastornos psiquiátricos		insomnio			
Trastornos del sistema nervioso		cefalea,			
Trastornos vasculares			hipotensión, flebitis, tromboflebitis, rubefacción		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				epistaxis	neumonía eosinofílica
Trastornos gastrointestinales	diarrea,	dolor abdominal, vómitos, estreñimiento, náuseas, dispepsia		estomatitis	
Trastornos hepatobiliares					hepatitis, ictericia,
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		urticaria, prurito	eritema multiforme, urticaria, erupción maculopapular	necrólisis epidérmica tóxica,	síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, reacciones al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)*, pustulosis exantemática

					generalizada aguda (PEGA), dermatitis ampollosa, púrpura
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			artralgia, mialgia		
Trastornos renales y urinarios					insuficiencia renal, nefritis tubulointerstitial
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Pirexia, reacción en el lugar de inyección	escalofríos		
Exploraciones complementarias		alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, proteínas totales disminuidas, albúmina disminuida en sangre, Prueba directa de Coombs positiva, creatinina elevada en sangre, fosfatasa alcalina sangre aumentada, urea elevada en sangre, tiempo prolongado de tromboplastina parcial activada	glucosa disminuida en sangre, bilirrubina elevada en sangre, tiempo prolongado de protrombina		tiempo prolongado de hemorragia, glutamiltransferasa gamma elevada

*RAM identificada durante la fase posterior a la comercialización

El tratamiento con piperacilina se ha asociado a un aumento de la incidencia de fiebre y 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 poscomercialización con piperacilina/tazobactam. La mayoría de los casos incluían náuseas, vómitos y diarrea, que también se han notificado con la dosis habitual recomendada. Los pacientes pueden experimentar excitabilidad neuromuscular o convulsiones si se administran por vía intravenosa dosis superiores a las recomendadas (especialmente en casos de insuficiencia renal).

Tratamiento

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

El tratamiento deberá ser de soporte y sintomático, acorde con el estado clínico del paciente.

Las concentraciones excesivas de piperacilina o de tazobactam en sangre se pueden reducir mediante hemodiálisis (ver sección 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos, uso sistémico, combinaciones de penicilinas, incluidos los inhibidores de β -lactamasas. Código ATC: J01CR05

Mecanismo de acción

La piperacilina, una penicilina semisintética de amplio espectro, ejerce su actividad bactericida mediante la inhibición de la síntesis de la pared celular y de los septos.

El tazobactam, un beta-lactámico relacionado estructuralmente con las penicilinas, es un inhibidor de numerosas β -lactamasas, que con frecuencia producen resistencia a las penicilinas y a las cefalosporinas, incluidas las cefalosporinas pero no inhibe las enzimas AmpC o metalo beta-lactamasas. Tazobactam amplía el espectro antibiótico de la piperacilina de forma que incluye numerosas bacterias productoras de beta-lactamasas que han adquirido resistencia a la piperacilina sola.

Relación farmacocinética / farmacodinámica

El tiempo en el que se sobrepasan los valores de concentración mínima inhibitoria ($T > CMI$) se considera el principal determinante farmacodinámico de la eficacia de la piperacilina.

Mecanismo de resistencia

Los dos mecanismos principales de resistencia a piperacilina/tazobactam son:

- Inactivación del componente piperacilina por aquellas betalactamasas que no son inhibidas por el tazobactam: beta-lactamasas de las clases moleculares B, C y D. Además, el tazobactam no confiere protección contra las beta-lactamasas de amplio espectro (ESBLs) de los grupos enzimáticos de las clases moleculares A y D.
- Alteración de las proteínas de unión a la penicilina (PBPs), lo que produce una reducción de la afinidad de la piperacilina por objetivo la diana molecular de la bacteria.

Por otra parte, las alteraciones de la permeabilidad de la pared bacteriana, así como la expresión de bombas de expulsión de multirresistencia, podrían causar o contribuir a producir la resistencia bacteriana a piperacilina/tazobactam, especialmente en bacterias Gram-negativas.

Puntos de corte

Puntos de corte clínicos de la CMI según el EUCAST para piperacilina/tazobactam (02-12-2009, v 1). Para fines de ensayo de sensibilidad, la concentración de tazobactam se ha fijado en 4 mg/l

Patógeno	Puntos de corte relacionados con la especie (S≤/R>)
<i>Enterobacteriaceae</i>	8/16
<i>Pseudomonas</i>	16/16
Anaerobios Gram-negativos y Gram-positivos	8/16
Puntos de corte no relacionados con la especie	4/16

La sensibilidad de los *streptococci* se deduce de la sensibilidad a la penicilina.

La sensibilidad de los *staphilococci* se deduce de la sensibilidad a la oxacilina.

Sensibilidad

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar para determinadas especies a lo largo del tiempo y según el área geográfica, por lo que es deseable disponer de información local sobre resistencia, especialmente para el tratamiento de infecciones graves. Debe solicitarse asesoramiento a los expertos, según se precise, en caso de que la prevalencia local de la resistencia sea de tal magnitud que resulte cuestionable la utilidad del agente en, al menos, ciertos tipos de infecciones.

Grupos de especies de interés en función de la sensibilidad a piperacilina/tazobactam

ESPECIES FRECUENTEMENTE SENSIBLES

Microorganismos aerobios Gram-positivos

<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> , sensibles a la meticilina [£]
<i>Staphylococcus</i> species, negativos a la coagulasa, sensibles a la meticilina
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococci</i> del grupo B
<u>Microorganismos aerobios Gram-negativos</u>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<u>Microorganismos anaerobios Gram-positivos</u>
<i>Clostridium</i> especies
<i>Eubacterium</i> especies
<i>Peptostreptococcus</i> especies
<u>Microorganismos anaerobios Gram-negativos</u>
<i>Bacteroides fragilis</i> grupo
<i>Fusobacterium</i> species
<i>Porphyromonas</i> species
<i>Prevotella</i> species
ESPECIES EN LAS QUE LA RESISTENCIA ADQUIRIDA PUEDE SER UN PROBLEMA
<u>Microorganismos aerobios Gram-positivos</u>
<i>Enterococcus faecium</i> \$, +
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus viridans</i> grupo
<u>Microorganismos aerobios gramnegativos</u>
<i>Acinetobacter baumannii</i> \$
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter</i> species
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>

<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Providencia species</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia species</i>
MICROORGANISMOS INTRÍNSECAMENTE RESISTENTES
<u>Microorganismos aerobios Gram-positivos</u>
<i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Microorganismos aerobios Gram-negativos</u>
<i>Legionella species</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> +,§
Otros microorganismos
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
§ Especies que muestran una sensibilidad intermedia natural. + Especies en las que se han observado tasas de resistencia elevadas (más del 50%) en una o más áreas/países/regiones de la Unión Europea. € Todos los stafilococos meticilin-resistentes son resistentes a piperacilina/tazobactam

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 de la piperacilina o del tazobactam a las proteínas plasmáticas no se ve 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, incluyendo la mucosa intestinal, la vesícula biliar, el pulmón, la bilis y los huesos. 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, recuperándose el 80% de la dosis administrada como fármaco sin modificar y el resto como el único metabolito. La piperacilina, el tazobactam y la desetil-piperacilina se eliminan también por la bilis.

Tras la administración de una dosis única o dosis múltiples de piperacilina/tazobactam a sujetos sanos, la semivida plasmática de la piperacilina y del tazobactam fue de 0,7 y 1,2 horas y no se vio afectada por la dosis ni por la duración de la perfusión. Las semividas de eliminación de la piperacilina y del tazobactam aumentan con la disminución del aclaramiento renal.

No se producen cambios significativos en 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 los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a 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

Ninguno.

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

Siempre que se utilice piperacilina/tazobactam concomitantemente con otro antibiótico (por ejemplo, aminoglucósidos), los fármacos deberán administrarse por separado. La mezcla de antibióticos betalactámicos con un aminoglucósido *in vitro* puede producir una inactivación substancial del aminoglucósido.

Piperacilina/tazobactam no debe mezclarse con otras sustancias en una jeringa o frascos de perfusión ya que no se ha establecido la compatibilidad.

Piperacilina/tazobactam debe administrarse por medio de un equipo de perfusión separado de otros medicamentos a menos que se haya establecido su compatibilidad.

Por causas de inestabilidad química, piperacilina/tazobactam no debe utilizarse en soluciones que solamente contengan bicarbonato de sodio.

La solución de lactato sódico compuesta no es compatible con piperacilina/tazobactam.

Piperacilina/tazobactam no debe añadirse a productos sanguíneos o a hidrolizados de albúmina.

6.3. Periodo de validez

Vial sin abrir: 2 años

Después de la reconstitución

Después de la reconstitución, se ha demostrado la estabilidad química y durante el uso durante 24 horas cuando se conserva en nevera a 2-8°C.

Desde el punto de vista microbiológico, una vez abierto, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deben exceder de las 24 horas a 2-8°C, a menos que la reconstitución haya tenido lugar en condiciones asépticas validadas y controladas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

Conservar los viales en el embalaje exterior.

Para las condiciones de conservación del medicamento después de reconstitución, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio tipo I con tapón de caucho de bromobutilo y con una cápsula de cierre “flip-off”.

Tamaños del envase: 1 ó 12 viales por caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Reconstituir cada vial con el volumen de solvente mostrado en la tabla siguiente, usando uno de los disolventes compatibles para la reconstitución. Remueva hasta que se disuelva (para detalles sobre la manipulación, consulte a continuación).

Contenido del vial	Volumen del solvente * a añadir al vial
2 g / 0,25 g (2 g piperacilina y 0,25 g tazobactam)	10 ml

* Disolventes compatibles para la reconstitución:

-
- (0,9%) 9 mg/ml de cloruro de sodio para inyectables
- Agua estéril para preparaciones inyectables (1)
- Glucosa 5 %

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

Las soluciones reconstituidas deben retirarse del vial con una jeringa. Cuando se reconstituye según se indica, el contenido del vial retirado por la jeringa proporcionará la cantidad marcada de piperacilina y tazobactam.

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

- solución inyectable de cloruro sódico al 0,9% (9 mg / ml)
- Glucosa 5%

Consulte la sección 6.2 para conocer las incompatibilidades.

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 sólo uso. Desechar cualquier porción no utilizada.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

Hospira UK Limited

Horizon,
Honey Lane,
Hurley,
Maidenhead, SL6 6RJReino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

70433

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

Febrero 2009, Diciembre 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2017

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/>.