

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Piperacilina/Tazobactam Aurovitas 2 g/0,25 g polvo para solución para perfusión EFG
Piperacilina/Tazobactam Aurovitas 4 g/0,5 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 polvo para solución para perfusión contiene 4,7 mmol (108 mg) de sodio.

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

Cada vial de polvo para solución para perfusión contiene 9,4 mmol (216 mg) de sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.

Polvo de color blanco o 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 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 se puede utilizar en el tratamiento de pacientes neutropénicos con fiebre que se sospeche que se debe a una infección bacteriana.

Nota: no se recomienda el uso para bacteriemia debida a *E. coli* y *K. pneumoniae* (no sensible a ceftriaxona) productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) en pacientes adultos, ver sección 5.1.

Niños de 2 a 12 años de edad

- Infecciones intraabdominales complicadas.

Piperacilina/tazobactam se puede utilizar en el tratamiento 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 sospeche 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)

Pacientes con 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.

Pacientes con 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 sospeche 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.

Pacientes con 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.

Forma de administración

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

Piperacilina/Tazobactam Aurovitas 4 g/0,5 g se administra por perfusión intravenosa (a lo largo de 30 minutos).

Para consultar las instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de la administración, 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 semisintética de amplio espectro, basándose en factores tales como la gravedad 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 el 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 producir reacciones cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos y pustulosis exantemática generalizada aguda (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 (crisis), especialmente en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.8).

Piperacilina/Tazobactam Aurovitas 2 g/0,25 g contiene 108 mg de sodio por vial, equivalente al 5,4% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Piperacilina/Tazobactam Aurovitas 4 g/0,5 g contiene 216 mg de sodio por vial, equivalente al 10,8% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas bajas en 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.

Insuficiencia renal

Debido a su posible nefrotoxicidad (ver sección 4.8), piperacilina/tazobactam se debe administrar con precaución 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 utilizaron datos de un gran ensayo multicéntrico, aleatorizado 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 piperacilina/tazobactam era la causa de recuperación renal tardía en estos pacientes.

El uso combinado de piperacilina/tazobactam y vancomicina puede asociarse a un aumento de la incidencia de daño renal agudo (ver sección 4.5).

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

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

Piperacilina puede reducir la eliminación de metotrexato. Por lo tanto, 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 piperacilina y tazobactam, aunque las concentraciones plasmáticas máximas de ambos fármacos no se ven afectadas.

Aminoglucósidos

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 piperacilina, 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 secciones 6.2 y 6.6.

Vancomicina

Estudios han detectado una mayor incidencia de daño renal agudo en pacientes a los que se ha administrado de forma concomitante piperacilina/tazobactam y vancomicina en comparación con vancomicina sola (ver sección 4.4). En alguno de estos estudios se ha notificado que la interacción es dependiente de la dosis de 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 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).

Piperacilina y tazobactam atraviesan la placenta. Piperacilina/tazobactam sólo se debe utilizar durante el embarazo si está claramente indicado, por ejemplo, si los beneficios esperados superan los posibles riesgos para la mujer embarazada y para el feto.

Lactancia

Piperacilina se excreta en bajas concentraciones en la leche materna humana; 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 la 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 siguiente tabla, se enumeran las reacciones adversas por sistema de clasificación de órganos y término preferido de MedDRA. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuente (≥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		infección por <i>Candida</i> *		colitis pseudomembranosa	

Trastornos de la sangre y del sistema linfático		trombocitopenia, anemia*	leucopenia	agranulocitosis	pancitopenia*, neutropenia, anemia hemolítica*, trombocitosis*, eosinofilia*
Trastornos del sistema inmunológico					shock anafilactoide*, shock anafiláctico*, reacción anafilactoide*, reacción anafiláctica*, hipersensibilidad*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			hipopotasemia		
Trastornos psiquiátricos		insomnio			delirio*
Trastornos del sistema nervioso		cefalea	convulsiones*		
Trastornos vasculares			hipotensión, tromboflebitis, flebitis, 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		erupción cutánea, 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 tubulointerstitial*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		fiebre, reacción en el lugar de inyección	escalofríos		
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 la glucosa en sangre, aumento de la bilirrubina en sangre, prolongación del tiempo de protrombina		prolongación del tiempo de hemorragia, aumento de la gamma glutamiltransferasa

*Reacciones adversas identificadas durante la postcomercialización.

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

Efectos de clase de los antibióticos betalactámicos

Los antibióticos betalactámicos, incluyendo piperacilina/tazobactam, pueden producir manifestaciones de encefalopatía y convulsiones (ver sección 4.4).

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: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas

Se han notificado casos de sobredosis postcomercialización 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

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico, Combinaciones de penicilinas, incluidos los inhibidores de beta-lactamasa, código ATC: J01CR05

Mecanismo de acción

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

Tazobactam, un beta-lactámico relacionado estructuralmente con las penicilinas, es un inhibidor de numerosas beta-lactamasas, que con frecuencia producen resistencia a las penicilinas y a las cefalosporinas pero no inhibe las enzimas AmpC o metalo beta-lactamasas. Tazobactam amplía el espectro antibiótico de piperacilina, de forma que incluye numerosas bacterias productoras de beta-lactamasas que han adquirido resistencia a 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 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 tazobactam: beta-lactamasas de las clases moleculares B, C y D. Además, 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 piperacilina por 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 eflujo de multirresistencia, podrían causar o contribuir a producir la resistencia bacteriana a piperacilina/tazobactam, especialmente en bacterias Gram-negativas.

Puntos de corte

Se han definido los puntos de corte para la concentración inhibitoria mínima (CIM) que permiten distinguir entre microorganismos sensibles, intermedios y resistentes tal y como se indica a continuación:

Puntos de Corte Clínicos de la CMI según el EUCAST para piperacilina/tazobactam (Tabla de Puntos de Corte Clínicos según el EUCAST, versión 10.0, válida desde el 01-01-2020). 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\leqR>), mg/l de piperacilina
<i>Enterobacterales</i> (anteriormente <i>Enterobacteriaceae</i>)	8/16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<math><0,001/16</math> ¹
Especies de <i>Staphylococcus</i>	- ²
Especies de <i>Enterococcus</i>	- ³
<i>Enterococcus</i> , Grupos A, B, C y G	- ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	- ⁵
<i>Streptococci</i> del grupo viridians	- ⁶
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25/0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	- ⁷
Anaerobios Gram-positivos (excepto <i>Clostridioides difficile</i>)	8/16
Anaerobios Gram-negativos	8/16
Puntos de corte no relacionados con la especie (FC/FD)	4/16

¹ Para varios agentes, EUCAST ha introducido puntos de corte que clasifican a los organismos de tipo salvaje (organismos sin mecanismos de resistencia adquiridos fenotípicamente detectables al agente) como “Sensible, exposición aumentada (I)” en lugar de “Sensible, régimen de dosificación estándar (S)”. Los puntos de corte sensibles para estas combinaciones organismo-agente se enumeran como puntos de corte arbitrarios “fuera de escala” de $S \leq 0,001$ mg/l.

² La mayoría de los estafilococos son productores de penicilinas y algunos son resistentes a meticilina. Cualquiera de los dos mecanismos los hace resistentes a bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina, ampicilina, amoxicilina, piperacilina y ticarcilina. Los estafilococos que son sensibles a bencilpenicilina y cefoxitina pueden ser sensibles a todas las penicilinas. Los estafilococos que son resistentes a bencilpenicilina pero sensibles a cefoxitina, son sensibles a las combinaciones de inhibidores de la beta-lactamasa, las isoxazolilpenicilinas (oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina y flucloxacilina) y nafcilina. Para los agentes que se administran por vía oral, se debe tener cuidado de alcanzar una exposición suficiente en el sitio de la infección. Los estafilococos que presentan resistencia a cefoxitina son resistentes a todas las penicilinas. *S. saprophyticus* es *mecA*-negativo y sensible a ampicilina, amoxicilina y piperacilina (sin o con un inhibidor de la beta-lactamasa).

³ La sensibilidad a ampicilina, amoxicilina y piperacilina (con y sin inhibidor de la beta-lactamasa) se puede deducir de la ampicilina. La resistencia a ampicilina es poco común en *E. faecalis* (confirmar con CMI) pero común en *E. faecium*.

⁴ La sensibilidad de *Streptococcus* de los grupos A, B, C y G a las penicilinas se deduce de la sensibilidad a bencilpenicilina, con la excepción de la fenoximetilpenicilina y las isoxazolilpenicilinas para *Streptococcus*

del grupo B. Los *Streptococcus* de los grupos A, B, C y G no producen beta-lactamasa. La adición de un inhibidor de betalactamasa no supone beneficio clínico.

⁵ Se utilizará la prueba de detección en disco de oxacilina 1 µg o una prueba de CMI de bencilpenicilina para excluir los mecanismos de resistencia a los betalactámicos. Cuando el cribado es negativo (zona de inhibición de oxacilina ≥ 20 mm o CMI de bencilpenicilina $\leq 0,06$ mg/l), todos los agentes betalactámicos para los que se dispone de puntos de corte clínicos, incluidos aquellos con “Nota”, pueden ser notificados como sensibles sin más pruebas, excepto cefaclor que, si se notifica, debe notificarse como “sensible, exposición aumentada” (I). *Streptococcus pneumoniae* no produce beta-lactamasa. La adición de un inhibidor de la beta-lactamasa no agrega beneficio clínico. Sensibilidad deducida de ampicilina (CMI o diámetro de zona).

⁶ Para los aislados sensibles a bencilpenicilina, la sensibilidad se puede deducir de bencilpenicilina o ampicilina. Para las cepas resistentes a bencilpenicilina, la sensibilidad se deduce a partir de ampicilina.

⁷ La sensibilidad se puede deducir de amoxicilina-ácido clavulánico.

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
<u>Microorganismos aerobios Gram-positivos</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (sólo aislados sensibles a ampicilina o penicilina) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (sólo aislados sensibles a la meticilina) <i>Staphylococcus</i> spp., negativos a la coagulasa (sólo aislados sensibles a la meticilina) <i>Streptococcus agalactiae</i> (estreptococos del Grupo B) <i>Streptococcus pyogenes</i> (estreptococos del Grupo A)
<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> spp. <i>Eubacterium</i> spp. Cocos anaerobios Gram-positivos ^{††}
<u>Microorganismos anaerobios Gram-negativos</u> Grupo de <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Porphyromonas</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.

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> [†] Grupo de <i>Streptococcus viridans</i> [†]
<u>Microorganismos aerobios Gram-negativos</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> spp. <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia</i> ssp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> spp.
MICROORGANISMOS CON RESISTENCIA INHERENTE
<u>Microorganismos aerobios Gram-positivos</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Microorganismos aerobios Gram-negativos</u> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella</i> spp. <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Otros microorganismos</u> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
† Los estreptococos no son bacterias productoras de beta-lactamasas; la resistencia en estos organismos se debe a alteraciones en las proteínas de unión a penicilina (PBP) y, por lo tanto, los aislados sensibles son sensibles a piperacilina sola. No se ha notificado resistencia a la penicilina en <i>S. pyogenes</i> . †† Incluyendo <i>Anaerococcus</i> , <i>Fingoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> y <i>Peptostreptococcus</i> spp.

Ensayo Merino (bacteriemias debidas a productores de BLEE)

En un ensayo clínico aleatorizado, prospectivo, de no inferioridad, de grupos paralelos publicado, el tratamiento definitivo (es decir, basado en la sensibilidad confirmada *in vitro*) con piperacilina/tazobactam, en comparación con meropenem, no resultó en una mortalidad a los 30 días no inferior en pacientes adultos con bacteriemias por *E. coli* o *K. pneumoniae* no sensibles a ceftriaxona.

Un total de 23 de 187 pacientes (12,3%) aleatorizados a piperacilina/tazobactam cumplieron el resultado primario de mortalidad a los 30 días en comparación con 7 de 191 (3,7%) aleatorizados a meropenem (diferencia de riesgo: 8,6% [IC unilateral del 97,5% - ∞ a 14,5%]; p=0,90 para no inferioridad). La diferencia no cumplió el margen de no inferioridad del 5%.

Los análisis fueron coherentes en un análisis de la población por protocolo, con 18 de 170 pacientes (10,6%) que cumplieron el resultado primario en el grupo de piperacilina/tazobactam en comparación con 7

de 186 (3,8%) en el grupo de meropenem (diferencia de riesgo: 6,8% [IC unilateral del 97,5%, -∞ al 12,8%]; p=0,76 para no inferioridad).

La resolución clínica y microbiológica (resultados secundarios) en el día 4 ocurrió en 121 de 177 pacientes (68,4%) en el grupo de piperacilina/tazobactam en comparación con 138 de 185 (74,6%) aleatorizados a meropenem (diferencia de riesgo: 6,2% [IC del 95%: 15,5 a 3,1%]; p=0,19). Para los resultados secundarios, las pruebas estadísticas fueron bilaterales, con una p <0,05 considerada significativa.

En este ensayo, se halló un desequilibrio de mortalidad entre los grupos de estudio. Se supuso que las muertes ocurridas en el grupo de piperacilina/tazobactam estaban más relacionadas con enfermedades subyacentes que con la enfermedad concomitante.

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

Piperacilina se metaboliza en un desetil metabolito microbiológicamente menos activo. Tazobactam se metaboliza en un único metabolito que ha demostrado ser microbiológicamente inactivo.

Eliminación

Piperacilina y tazobactam se eliminan a través del riñón mediante filtración glomerular y secreción tubular.

Piperacilina se excreta rápidamente sin modificar, apareciendo en la orina el 68% de la dosis administrada. 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. Piperacilina, 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 piperacilina y 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 piperacilina y tazobactam aumentan con la disminución de aclaramiento renal.

No se producen cambios significativos de la farmacocinética de piperacilina debidos a tazobactam. Piperacilina parece reducir ligeramente el aclaramiento de tazobactam.

Poblaciones especiales

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

La semivida de piperacilina y 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 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 piperacilina es de 0,243 (0,011) l/kg y es independiente de la edad.

Pacientes de edad avanzada

La semivida media de piperacilina y de 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 piperacilina y de 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 no clínicos 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

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 simultáneamente con otro antibiótico (por ejemplo, aminoglucósidos), los medicamentos deberán administrarse por separado. La mezcla de piperacilina/tazobactam con un aminoglucósido *in vitro* puede producir una inactivación sustancial del aminoglucósido.

Piperacilina/tazobactam no debe mezclarse con otros medicamentos en una jeringa o frasco 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 contengan bicarbonato sódico.

La solución de Ringer Lactato (Hartmann) no es compatible con piperacilina/tazobactam.

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

6.3. Periodo de validez

Vial sin abrir: 2 años

Vial después de la reconstitución/dilución

Las soluciones reconstituidas/diluidas del medicamento son físicamente compatibles y químicamente estables durante 24 horas a temperatura ambiente controlada (25°C) y 48 horas a 2-8°C. Ver disolventes compatibles en la sección 6.6.

Desde un punto de vista microbiológico, las soluciones reconstituidas y diluidas deben utilizarse inmediatamente. Si no se utilizan inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas a 2-8°C, a menos que la reconstitución y dilución hayan tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

Se debe desechar la solución no utilizada.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Viales sin abrir: Conservar por debajo de 25°C.

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Piperacilina/Tazobactam Aurovitas 2 g/0,25 g:

Vial de vidrio transparente de 30 ml, cerrado con tapón de goma de bromobutilo de color gris y sellado con una cápsula de color violeta de polipropileno/aluminio “flip-off”.

Piperacilina/Tazobactam Aurovitas 4 g/0,5 g:

Vial de vidrio transparente de 48 ml, cerrado con tapón de goma de bromobutilo de color gris y sellado con una cápsula de color rojo de polipropileno/aluminio “flip-off”.

Tamaños de envases: 1, 10 y 12 viales por caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la reconstitución

Diluyentes estériles para preparar la solución reconstituida:

- Agua estéril para preparaciones inyectables.
- Solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%).
- Glucosa 50 mg/ml (5%) en agua para preparaciones inyectables.
- Glucosa al 5% en solución de cloruro de sodio al 0,9%.

Perfusión intravenosa

Cada vial de piperacilina/tazobactam 2 g/0,25 g se debe reconstituir con 10 ml de uno de los diluyentes anteriores.

Cada vial de piperacilina/tazobactam 4 g/0,5 g se debe reconstituir con 20 ml de uno de los diluyentes anteriores.

Agitar hasta completa disolución.

Las soluciones reconstituidas se pueden diluir posteriormente hasta el intervalo de concentración de 13,33/1,67 mg/ml a 80/10 mg/ml con los siguientes diluyentes:

- Agua estéril para preparaciones inyectables.
- Solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%).
- Glucosa 50 mg/ml (5%) en agua para preparaciones inyectables.
- Glucosa al 5% en solución de cloruro de sodio al 0,9%.

Para un solo uso. Desechar la solución no utilizada.

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

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.

Instrucciones para insertar la aguja en el tapón de goma

Para evitar el desprendimiento del tapón al insertar la aguja en el tapón de goma, se recomienda utilizar una aguja con un diámetro exterior inferior o igual a 0,8 mm para la reconstitución del medicamento.

La aguja se debe insertar únicamente en el centro del tapón de goma, en sentido vertical.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aurovitas Spain, S.A.U.
Avda. de Burgos, 16-D
28036 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Piperacilina/Tazobactam Aurovitas 2 g/0,25 g polvo para solución para perfusión EFG: 71.826
Piperacilina/Tazobactam Aurovitas 4 g/0,5 g polvo para solución para perfusión EFG: 71.824

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

Fecha de la primera autorización: 18/enero/2010
Renovación de la autorización: 19/junio/2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2021

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