

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Piperacilina/Tazobactam Tillomed 2 g/0,25 g polvo para solución para perfusión EFG

Piperacilina/Tazobactam Tillomed 4 g/0,5 g polvo para solución para perfusión EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Piperacilina/Tazobactam Tillomed 2 g/0,25 g

Cada vial contiene 2 g de piperacilina (como piperacilina sódica) y 0,25 g de tazobactam (como tazobactam sódico)

Cada vial contiene 4,7 mmol (108,05 mg) de sodio.

Piperacilina/Tazobactam Tillomed 4 g/0,5 g

Cada vial contiene 4 g de piperacilina (como piperacilina sódica) y 0,5 g de tazobactam (como tazobactam sódico)

Cada vial contiene 9,39 mmol (215,88 mg) de sodio.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.

Aglomerado o polvo de color blanquecino a blanco.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Piperacilina/Tazobactam está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos, adolescentes 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 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* productoras de betalactamasas extendidas (BLEE) (no sensibles a ceftriaxona), en pacientes adultos, ver sección 5.1

#### Niños de 2 a 12 años de edad

- Infecciones intra-abdominales complicadas

Piperacilina/Tazobactam se puede utilizar en 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 nosocomial 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 se podrá aplicar 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:

<b>Frecuencia de tratamiento</b>	<b>Piperacilina/Tazobactam 4 g/0,5 g</b>
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 intra-abdominales complicadas
	Infecciones de la piel y los tejidos blandos (incluidas las infecciones del pie diabético)

### Poblaciones especiales

#### *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):

<b>Aclaramiento de creatinina (ml/min)</b>	<b>Piperacilina/Tazobactam (dosis recomendada)</b>
> 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

#### *Pacientes en hemodialisis*

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 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 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.

*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 se deben ajustar 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 Tillomed 2 g/ 0,25 g se administra por perfusión intravenosa (a lo largo de 30 minutos) tras reconstitución.

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

Para consultar las instrucciones de 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 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 [incluido 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 causar reacciones cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), y pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) (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.

Linfocitosis hemofagocítica (LHH): Se han notificado casos de LHH en pacientes tratados con piperacilina/tazobactam, a menudo después de un tratamiento de más de 10 días. La LHH es un síndrome potencialmente mortal de activación inmunitaria patológica caracterizado por signos y síntomas clínicos de una inflamación sistémica excesiva (p. ej., fiebre, hepatoesplenomegalia, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, ferritina sérica alta, citopenias y hemofagocitosis). Los pacientes que desarrollen manifestaciones tempranas de activación inmunitaria patológica deben ser evaluados de inmediato. Si se establece el diagnóstico de LHH, se debe interrumpir el tratamiento con Piperacilina/Tazobactam.

La colitis pseudomembranosa inducida por antibióticos se puede manifestar 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 se debe interrumpir 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, se debe retirar 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 con el tratamiento con otras penicilinas, pueden producirse complicaciones neurológicas en forma de convulsiones (ataques) cuando se administran dosis altas, especialmente en pacientes con función renal alterada (ver sección 4.8).

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 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 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).

#### Contenido de sodio (como parte de los principios activos)

Piperacilina/Tazobactam Tillomed 2 g/0,25 g

Este medicamento contiene 4,7 mmol (108,05 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.

Esto debe tenerse en cuenta en pacientes que siguen una dieta baja en sodio

Piperacilina/Tazobactam Tillomed 4 g/0,5 g

Este medicamento contiene 9,39 mmol (215,88 mg) de sodio por vial, equivalente al 10,79% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Esto debe tenerse en cuenta en pacientes que siguen una dieta baja en sodio

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Relajantes musculares no despolarizantes

En su administración concomitante con vecuronio, se ha relacionado piperacilina 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 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 piperacilina y el 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, 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 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 enzimoimmunoanálisis (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 anteriormente 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 en el desarrollo, pero no teratogenidad, con dosis tóxicas para la madre (ver sección 5.3).

Piperacilina y tazobactam atraviesan la placenta. Piperacilina/tazobactam sólo se deben utilizar durante el embarazo si está claramente indicado, es decir: 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; 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.

### Resúmenes tabulados de reacciones adversas

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $> 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ), muy raro ( $< 1/10.000$ ) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$ 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, anemia *	leucopenia	agranulocitosos	pancitopenia *, neutropenia, anemia hemolítica*, eosinofilia*, trombocitosis*
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	convulsión*		
Trastornos vasculares			hipotensión, flebitis, tromboflebitis, rubefacción		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				epistaxis	neumonía eosinofílica
Trastornos gastrointestinales	diarrea	dolor abdominal, vómitos, náuseas, estreñimiento, dispepsia		estomatitis	



Clase de órganos y sistemas	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
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 a fármaco 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 $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
<b>Exploraciones complementarias</b>		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

\* Reacciones adversas identificadas durante la postcomercialización.

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.

#### *Efectos de clase de antibióticos betalactámicos*

Los antibióticos betalactámicos, incluido piperacilina tazobactam, pueden provocar 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: <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. Se deberá administrar 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 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 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 multiresistencia, podrían causar o contribuir a producir la resistencia bacteriana a piperacilina/tazobactam, especialmente en bacterias Gram-negativas.

### Puntos de corte

Puntos de corte MIC de EUCAST para piperacilina / tazobactam (Tabla EUCAST Clinical Breakpoint versión 12.0, válida desde el 01-01-2022). Para propósitos de pruebas de susceptibilidad, la concentración de tazobactam se fija en 4 mg/L.)

Patogeno	Puntos de corte relacionados (S ≤ / R >), mg / L of piperacilina
<i>Enterobacterales</i>	8/8 <sup>8</sup>
<i>Pseudomonas spp.</i>	0,001/16 <sup>8</sup>
<i>Staphylococcus spp.</i>	- <sup>1</sup>
<i>Enterococcus species</i>	- <sup>2</sup>
<i>Streptococcus</i> of grupos A, B, C y G <sup>3</sup>	- <sup>4</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	- <sup>5</sup>
Viridans group <i>Streptococci</i> <sup>3</sup>	- <sup>6</sup>
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25/0,25 <sup>8</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	- <sup>7</sup>
Anaerobic bacteria	
<i>Bacteroides spp</i> (excepto <i>B. thetaiotaomicron</i> )	8/8 <sup>8</sup>
<i>Prevotella spp</i>	0,5/0,5 <sup>8</sup>
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	0,5/0,5 <sup>8</sup>
<i>Clostridium perfringens</i>	0,5/0,5 <sup>8</sup>
<i>Cutibacterium acnes</i>	0,25/0,25 <sup>8</sup>
PK / PD (No relacionados con la especie) puntos de corte	8/16 <sup>8</sup>
<p><sup>1</sup> La mayoría de <i>S. aureus</i> son productores de penicilinas y algunos son resistentes a la meticilina. Cualquiera de los mecanismos los vuelve resistentes a la bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina, ampicilina, amoxicilina, piperacilina y ticarcilina. Los aislamientos que prueban ser sensibles a la bencilpenicilina y la cefoxitina pueden informarse sensibles a todas las penicilinas. Los aislados que son resistentes a la bencilpenicilina pero susceptibles a la cefoxitina son susceptibles a las combinaciones de inhibidores de la β-lactamasa β-lactámicos, las isoxazolilpenicilinas (oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina y flucloxacilina) y la nafcilina. Para los agentes administrados por vía oral, se debe tener cuidado para lograr una exposición suficiente en el sitio de la infección. Los aislados que presentan resistencia a la cefoxitina son resistentes a todas las penicilinas. La mayoría de los estafilococos son productores de penicilinas y algunos son resistentes a la meticilina. Cualquiera de los mecanismos los vuelve resistentes a la bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina, ampicilina, amoxicilina, piperacilina y ticarcilina. Ningún método actualmente disponible puede detectar de manera confiable la producción de penicilinas en todas las especies de estafilococos, pero la resistencia a la meticilina se puede detectar con cefoxitina como se describe. Los <i>S. saprophyticus</i> sensibles a la ampicilina son <i>mecA</i> negativos y sensibles a la ampicilina, la amoxicilina y la piperacilina (sin o con un inhibidor de la betalactamasa).</p> <p><sup>2</sup> La sensibilidad a la ampicilina, amoxicilina y piperacilina (con y sin inhibidor de betalactamasa) se puede deducir de la ampicilina. La resistencia a la ampicilina es poco común en <i>E. faecalis</i> (confirmar con MIC) pero común en <i>E. faecium</i></p> <p><sup>3</sup> La adición de un inhibidor de betalactamasa no agrega beneficio clínico</p> <p><sup>4</sup> La susceptibilidad de los <i>Streptococcus</i> de los grupos A, B, C y G a las penicilinas se deduce de la susceptibilidad a las bencilpenicilinas (indicaciones distintas de la meningitis), con excepción de la fenoximetilpenicilina y las isoxazolilpenicilinas para los estreptococos del grupo B.</p> <p><sup>5</sup> Se utilizará la prueba de detección por difusión en disco de 1 µg de oxacilina o una prueba de CIM de bencilpenicilina para excluir los mecanismos de resistencia a los betalactámicos.. Cuando la prueba es negativa (zona de inhibición de oxacilina ≥20 mm o CIM de bencilpenicilina ≤0,06 mg/l), todos los agentes betalactámicos para los cuales hay puntos de corte clínicos disponibles, incluidos los que tienen una "Nota", pueden ser reportados como susceptibles sin pruebas adicionales, excepto para cefaclor, que si se informa, debe informarse como "exposición aumentada susceptible" (I). Cuando la prueba de detección es positiva (zona de oxacilina &lt;20 mm o CIM de bencilpenicilina &gt;0,06 mg/l), consulte el</p>	

Patogeno	Puntos de corte relacionados (S ≤ / R >), mg / L of piperacilina
<p>diagrama de flujo a continuación. Susceptibilidad inferida de ampicilina (indicaciones distintas a la meningitis).</p> <p><sup>6</sup> La bencilpenicilina (MIC o difusión en disco) se puede utilizar para detectar la resistencia a los betalactámicos en los estreptococos del grupo viridans. Los aislamientos categorizados como tamiz negativo pueden reportarse susceptibles a los agentes betalactámicos para los cuales se enumeran los puntos de corte clínicos (incluidos aquellos con "Nota"). Los aislamientos categorizados como positivos en la detección deben someterse a pruebas de susceptibilidad a agentes individuales o reportarse como resistentes. Para aislamientos negativos en la detección de bencilpenicilina (zona de inhibición ≥18 mm o MIC ≤0.25 mg/L), la susceptibilidad se puede deducir de la bencilpenicilina o la ampicilina. Para aislamientos positivos en la detección de bencilpenicilina (zona de inhibición &lt;18 mm o MIC &gt;0.25 mg/L), la susceptibilidad se infiere de la ampicilina.</p> <p><sup>7</sup> La susceptibilidad se puede inferir de la amoxicilina-ácido clavulánico.</p> <p><sup>8</sup> Para propósitos de pruebas de susceptibilidad, la concentración de tazobactam se fija en 4 mg/L.</p>	

### 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. Se 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.

### **ESPECIES FRECUENTEMENTE SENSIBLES**

#### Microorganismos aerobios Gram-positivos

*Enterococcus faecalis* (Aislados sensibles a ampicilina o penicilina solamente)  
*Listeria monocytogenes*  
*Staphylococcus aureus* (Aislados sensibles a meticilina solamente)  
*Staphylococcus species, coagulase negative* (aislados sensibles a meticilina solamente)  
*Streptococcus agalactiae* (grupo B streptococci) †  
*Streptococcus pyogenes* (grupo A streptococci) †

#### Microorganismos aerobios Gram-negativos

*Citrobacter koseri*  
*Haemophilus influenzae*  
*Moraxella catarrhalis*  
*Proteus mirabilis*

#### Microorganismos anaerobios Gram-positivos

*Clostridium species.*  
*Eubacterium species.*  
*Anaerobic gram-positive cocci* ††.

#### Microorganismos anaerobios Gram-negativos

*Bacteroides fragilis*, grupo  
*Fusobacterium species.*  
*Porphyromonas species.*  
*Prevotella species.*

### **ESPECIES EN LAS QUE LA RESISTENCIA ADQUIRIDA PUEDE SER UN PROBLEMA**

#### Microorganismos aerobios grampositivos

*Enterococcus faecium*  
*Streptococcus pneumoniae* †

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

### Estudio Merino (infecciones del torrente sanguíneo por productores de BLEE)

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

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

Los efectos fueron consistentes en un análisis de la población por protocolo, con 18 de 170 pacientes (10,6 %) alcanzando el resultado primario en un 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) al día 4 ocurrió en 121 de 177 pacientes (68,4 %) en el grupo de piperacilina/tazobactam en comparación con 138 de 185 (74,6 %), asignados al

azar a meropenem (diferencia de riesgo, 6,2 % [IC 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 encontró un desequilibrio de mortalidad entre los grupos de estudio. Se supuso que las muertes ocurridas en el grupo de piperacilina/tazobactam estaban relacionadas con enfermedades subyacentes más que con la infección 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 microgramos ( $\mu\text{g}$ )/ml y 34 microgramos ( $\mu\text{g}$ )/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 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

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 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 al 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 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 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**

Ninguno.

### **6.2 Incompatibilidades**

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



Siempre que Piperacilina/Tazobactam se utilice junto con otro antibiótico (p. ej., aminoglucósidos), las sustancias deben administrarse por separado. La mezcla de antibióticos betalactámicos con un aminoglucósido in vitro puede resultar en una inactivación sustancial del aminoglucósido.

Piperacilina/Tazobactam no se debe mezclar 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 no debe utilizarse con soluciones que solamente contengan bicarbonato sódico.

Piperacilina/Tazobactam no se debe añadir a hemoderivados o a hidrolizados de albúmina.

Piperacilina/Tazobactam no debe usarse con solución de Ringer Lactato, solución de acetato de Ringer, solución de acetato/malato de Ringer y solución de Hartmann.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años.

#### Solución reconstituida/diluida para perfusión

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 12 horas a 25°C y durante 48 horas a 2-8°C.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no excederán las 24 horas a 2-8 °C, a menos que la reconstitución/dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Los viales no deben congelarse después de la reconstitución

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Para ver las condiciones de conservación del producto una vez reconstituido/diluido, ver sección 6.3.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Piperacilina/tazobactam 2 g/0,25g:

Vial de vidrio tipo I de 30 ml con tapón de goma de bromobutilo y cápsula combinada de plástico de aluminio gris (polipropileno).

Tamaños de envase: 1 o 10 viales

Piperacilina/tazobactam 4 g/0,5 g:

Vial de vidrio tipo I de 50 ml con tapón de goma de bromobutilo y cápsula combinada de plástico de aluminio azul (polipropileno).

Tamaños de envase: 1 o 10 viales

Puede que solamente esten comercializados algunos tamaños de envase.

## 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

Reconstituya cada vial con el volumen de disolvente que se muestra en la siguiente tabla, utilizando uno de los disolventes compatibles para la reconstitución. Agitar hasta que se disuelva.

Con agitación constante, la reconstitución generalmente ocurre dentro de 5 a 10 minutos (para obtener detalles sobre el manejo, consulte a continuación).

Contenido del vial/frasco	Volumen de disolvente* que debe añadirse al vial/frasco
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:

- Solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%)
- Agua para preparaciones inyectables esteril<sup>1</sup>
- Solución inyectable de glucosa 50 mg/ml (5%)

<sup>1</sup> El volumen máximo recomendado de agua para preparaciones inyectables esteril por dosis es de 50 ml

Las soluciones reconstituidas se deben extraer del vial con una jeringa. Cuando se reconstituye según las indicaciones, el contenido del vial extraído con la jeringa proporcionará la cantidad nominal de piperacilina y tazobactam.

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

- Solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%)
- glucosa 50 mg/ml (5%)
- dextrano 60 mg/ml (6%) en cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%)

Para las incompatibilidades, ver sección 6.2.

Para un solo uso. Deseche cualquier solución no utilizada.

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Tillomed Spain, S.L.U.

c/ Cardenal Marcelo Spínola, 8  
28016 Madrid (España)

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Piperacilina/Tazobactam Tillomed 2 g/0,25 g polvo para solución para perfusión EFG – 88758

Piperacilina/Tazobactam Tillomed 4g/0,5 g polvo para solución para perfusión EFG - 88759

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

Noviembre 2023

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Noviembre 2022

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>