

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pitaz 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 tazobactam (como sal sódica) equivalente a 0,25 g.

Excipiente con efecto conocido:

Cada vial de Pitaz 2 g/0,25 g contiene 108 mg de sodio.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.

Masa o polvo suelto de color blanco o casi blanco.

La solución para perfusión tiene:

- pH 5,0-7,0
- osmolalidad: 600-700 mOsm/kg (cuando se reconstituye con 10 ml de WFI).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Pitaz 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 la neumonía hospitalaria y la asociada al respirador
- Infecciones complicadas del tracto urinario (incluida la pielonefritis)
- Infecciones intraabdominales complicadas
- Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos (incluidas las infecciones del pie diabético)

Tratamiento de pacientes con bacteriemia que cursa en asociación o se sospeche que está asociada a algunas de las infecciones descritas anteriormente.

Pitaz se puede utilizar en el tratamiento de pacientes neutropénicos con fiebre cuyo origen se sospeche que se debe a una infección bacteriana.

Nota: No se recomienda el uso para la bacteriemia debido a la betalactamasa extendida (BLEE) productora de *E. coli* y *K pneumoniae* (no susceptible a ceftriaxona) en pacientes adultos, ver sección 5.1.

Niños de 2 a 12 años de edad

- Infecciones intraabdominales complicadas

Pitaz se puede utilizar en el tratamiento de niños neutropénicos con fiebre cuyo origen 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 Pitaz depende de la gravedad, de la localización de la infección y de los patógenos esperados.

Adultos y adolescentes

La dosis habitual es 4 g de piperacilina/0,5 g de tazobactam administrada 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 administrada cada 6 horas. Este régimen de administración también se podrá aplicar también para tratar pacientes con otras infecciones indicadas, cuando son particularmente graves.

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

<i>Indicación</i>	<i>Frecuencia de tratamiento</i>
Neumonía grave	Cada 6 horas
Adultos neutropénicos con fiebre cuyo origen se sospecha que se debe a una infección bacteriana.	
Infecciones complicadas del tracto urinario (incluida la pielonefritis)	Cada 8 horas
Infecciones intraabdominales complicadas	
Infecciones de la piel y 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):

<i>Aclaramiento de creatinina (ml/min)</i>	<i>Piperacilina/tazobactam (dosis recomendada)</i>
> 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
pacient
es 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 superiores a los 40 ml/min.

Población pediátrica (de 2 a 12 años de edad)

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

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

*No exceder del máximo de 4 g/0,5 g por dosis durante 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):

<i>Aclaramiento de creatinina (ml/min)</i>	<i>Dosis recomendada</i>
> 50	No es necesario ajustar la dosis
≤ 50	70 mg de piperacilina/8,75 mg de tazobactam por kg corporal 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 de edad

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de piperacilina y tazobactam en niños 0-2 años de edad.

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 2 g/0,25 g se administra por perfusión intravenosa (durante 30 minutos). Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad los principios activos o a cualquier otro antibacteriano penicilínico.

Antecedentes de reacciones alérgicas agudas graves a cualquier otro principio activo betalactámico (p.ej., 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 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, y pustulosis exantemática aguda generalizada (ver sección 4.8). Se debe controlar estrechamente a los pacientes que desarrollen una erupción cutánea y se debe interrumpir el tratamiento con piperacilina/tazobactam si las lesiones progresan.

Linfocitosis hemofagocítica (LHH)

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

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).

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 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 del daño renal agudo (ver sección 4.5).

Este medicamento contiene 108 mg de sodio por vial, equivalente a 5,4% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

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

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

Probenecid

Como con otras penicilinas, la administración simultánea de probenecid y piperacilina/tazobactam

prolonga la semivida y reduce el aclaramiento renal de la piperacilina y el tazobactam, aunque las concentraciones plasmáticas máximas de ambos fármacos no se ven afectadas.

Aminoglucósidos

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

Se ha demostrado la inactivación de la tobramicina y la 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 la 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 para la 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 puede ser positiva.

Las pruebas de enzimoimmunoanálisis (EIA) de *Platelia Aspergillus* de los laboratorios Bio-Rad pueden dar lugar a 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 laboratorios Bio-Rad.

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de piperacilina/tazobactam en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, 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 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 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.

<i>Clase de órganos y sistemas</i>	<i>Muy frecuentes ($\geq 1/10$)</i>	<i>Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)</i>	<i>Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)</i>	<i>Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)</i>	<i>Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles.)</i>
<i>Infecciones e infestaciones</i>		infección por <i>cándida*</i>		colitis pseudomembranosa	
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>		trombocitopenia, anemia*	leucopenia	agranulocitosis	pancitopenia*, neutropenia, anemia hemolítica*, trombocitosis*, eosinofilia*

<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>					Shock anafilactoide*, shock anafiláctico*, reacción anafilactoide*, reacción anafiláctica*, hipersensibilidad *
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>			hipopotasemia		
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		insomnio			delirio*
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		cefalea	convulsiones*		
<i>Trastornos vasculares</i>			hipotensión, flebitis, tromboflebitis, sofocos		

<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>				epistaxis	neumonía eosinofílica
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	diarrea	dolor abdominal, vómitos, estreñimiento, náuseas, dispepsia		estomatitis	
<i>Trastornos hepatobiliares</i>					hepatitis*, ictericia
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		erupción cutánea, prurito	eritema multiforme*, urticaria, erupción maculopapular*	necrólisis epidérmica tóxica*	síndrome de Stevens-Johnson*, dermatitis exfoliativa, reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)*, pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)*, dermatitis bullosa, púrpura
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>			artralgia, mialgia		
<i>Trastornos renales y urinarios</i>					insuficiencia renal, nefritis tubulointersticial*
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		fiebre, reacción en el lugar de inyección	escalofríos		

<i>Exploraciones complementarias</i>	aumento de la alanina-transaminasa, aumento de la aspartato-transaminasa, disminución de las proteínas totales, disminución de la albúmina en sangre, prueba de Coombs directa positiva, aumento de la creatinina sérica, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la urea sérica, 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 γ -glutamil-transfe-rasa
--------------------------------------	---	--	--

*Reacciones adversas al fármaco identificadas 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 los antibióticos betalactámicos

Los antibióticos betalactámicos, incluida la combinación 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: 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 dosis más altas de las recomendadas por vía intravenosa (especialmente en presencia de insuficiencia renal).

Tratamiento

En caso de sobredosis se debe puede 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: Antibióticos para uso sistémico, combinaciones de penicilinas, incluidos los inhibidores de la betalactamasa; 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 y de los septos.

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

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: betalactamasas de las clases moleculares B, C 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 las bombas de eflujo de multiresistencia, podrían causar o contribuir a producir resistencia bacteriana a piperacilina/tazobactam, especialmente en bacterias Gram-negativas.

Puntos de corte

Puntos de corte clínicos de la concentración mínima inhibitoria (CMI) para piperacilina/tazobactam según el Comité Europeo de Antibiogramas (EUCAST) Para fines de ensayo de sensibilidad, la concentración del tazobactam se ha fijado en 4 mg/l

<i>Pathogen</i>	<i>Species-related breakpoints ($S \leq R >$), mg/L of piperacillin</i>
<i>Enterobacterales</i> (antes <i>Enterobacteriaceae</i>)	8/8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	< 0.001/161
Especies de <i>Staphylococcus</i>	-2

<i>Pathogen</i>	<i>Species-related breakpoints (S ≤/R >), mg/L of piperacillin</i>
Especies de <i>Enterococcus</i>	-3
<i>Streptococcus</i> grupos A, B, C y G	-4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-5
<i>Streptococcus</i> del grupo viridans	-6
<i>Haemophilus influenzae</i>	0.25/0.25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	-7
Especies de <i>Bacteroides</i> (excepto <i>B.thetaiotaomicron</i>)	8/8
<i>Prevotella</i> spp.	0.5/0.5
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	0.5/0.5
<i>Clostridium perfringens</i>	0.5/0.5
<i>Cutibacterium acnes</i>	0.25/0.25
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	4/4
Especies de <i>Vibrio</i>	1/1
Puntos de corte no relacionados con la especie (PK-PD)	8/16

¹Para 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 "Exposición aumentada, sensible (I)" en lugar de "Régimen de dosificación estándar (S) sensible". Los puntos de corte susceptibles para estas combinaciones organismo-agente se enumeran como puntos de corte arbitrarios "fuera de escala" de $S \leq 0,001$ mg/L.

²La mayoría de los *S. aureus* son productores de penicilinas y algunos son resistentes a la meticilina. Cualquiera de los dos mecanismos los hace resistentes a la bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina, ampicilina, amoxicilina, piperacilina y ticarcilina. Los estafilococos que resultan sensibles a la bencilpenicilina y a la cefoxitina pueden ser declarados sensibles a todas las penicilinas. Los estafilococos que resultan resistentes a la bencilpenicilina pero sensibles a la cefoxitina son sensibles a las combinaciones de inhibidores de betalactamasas, a las isoxazolilpenicilinas (oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina y flucloxacilina) y a la nafcilina. En el caso de los antibióticos administrados por vía oral, se debe tener cuidado de lograr una exposición suficiente en el lugar de la infección. Los estafilococos que resultan resistentes a la cefoxitina son resistentes a todas las penicilinas. *S. saprophyticus* es mecA negativo y sensible a la ampicilina, la amoxicilina y la piperacilina (sin o con un inhibidor de la betalactamasa).

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

⁴La sensibilidad del *Streptococcus* 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* grupo B. *Streptococcus* grupos A, B, C y G no producen betalactamasa. La adición de un inhibidor de una betalactamasa no supone beneficio clínico.

⁵Se 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 el cefaclor que, si se informa, debe informarse como "sensible, exposición aumentada (I)". *Streptococcus pneumoniae* no produce

<i>Pathogen</i>	<i>Species-related breakpoints (S ≤/R >), mg/L of piperacillin</i>
betalactamasa. La adición de un inhibidor de betalactamasas no agrega beneficio clínico. Susceptibilidad deducida de ampicilina (CMI o diámetro de zona). ⁶ Para los aislados sensibles a la bencilpenicilina, la susceptibilidad se puede deducir a partir de la bencilpenicilina o la ampicilina. Para las cepas resistentes a la bencilpenicilina, la susceptibilidad se deduce a partir de ampicilina. ⁷ La susceptibilidad 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.

<i>Grupos de especies de interés en función de la sensibilidad a piperacilina/tazobactam</i>
ESPECIES FRECUENTEMENTE SENSIBLES
<u>Microorganismos aeróbicos Gram-positivos</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (solo aislados sensibles a la ampicilina o a la penicilina) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (solo aislados sensibles a la meticilina) <i>Especies de Staphylococcus</i> , coagulasa negativo (solo aislados sensibles a la meticilina) <i>Streptococcus agalactiae</i> (<i>Streptococcus</i> grupo B)† <i>Streptococcus pyogenes</i> (<i>Streptococcus</i> grupo A) †
<u>Microorganismos aeróbicos Gram-negativos</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Microorganismos anaeróbicos Gram-positivos</u> <i>Especies de Clostridium</i> <i>Especies de Eubacterium</i> <u>Cocos aneróbicos Gram-positivos††</u> <u>Microorganismos aneróbicos Gram-negativos</u> <i>Grupo de Bacteroides fragilis</i> <i>Especies de Fusobacterium</i> <i>Especies de Porphyromonas</i> <i>Especies de Prevotella</i>
ESPECIES EN LAS QUE LA RESISTENCIA ADQUIRIDA PUEDE SER UN PROBLEMA
<u>Microorganismos aeróbicos Gram-positivos</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> † <i>Streptococcus del grupo viridans</i> †

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

Ensayo Merino (bacteriemias debidas a productores de BLEE)

En un ensayo clínico publicado de grupos paralelos, aleatorizado, prospectivo, de no inferioridad, 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 menor a 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%) 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% [unilateral 97,5% IC - ∞ 14,5%]; p = 0,90 para no inferioridad). La diferencia no alcanzó el margen de no inferioridad del 5%.

Los efectos fueron consistentes en un análisis de población por protocolo, con 18 de 170 pacientes (10,6%) que alcanzaron 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 del 97,5% unilateral, -∞ 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% [95% IC: 15,5 a 3,1%]; $p = 0,19$). Para los resultados secundarios, las pruebas estadísticas fueron de dos colas, con una $p < 0,05$ considerada significativa.

En este ensayo, se encontró un desequilibrio de mortalidad entre los grupos de estudio. Se asumió que las muertes en el grupo de piperacilina/tazobactam estaban relacionadas con enfermedades subyacentes más que con infecciones concomitantes.

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/ml y 34 microgramos/ml, respectivamente.

Distribución

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

Piperacilina/tazobactam se distribuye ampliamente en los tejidos y líquidos corporales, lo que incluye la mucosa intestinal, la vesícula biliar, el pulmón, la bilis y el hueso. Las concentraciones tisulares medias corresponden generalmente del 50% al 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 el 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 administrada aparece en fármaco sin modificar y el resto en forma de 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 osciló 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 del tazobactam.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

El tiempo por encima de la concentración mínima inhibitoria ($T > CIM$) se considera el principal determinante farmacodinámico de la eficacia de la piperacilina.

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 el 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 una 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 estimado de piperacilina es del 80% de este valor en pacientes pediátricos de 2 a 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 pacientes de edad avanzada en comparación con los más jóvenes. Esta diferencia podría deberse a variaciones en el aclaramiento de la 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 del 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 del 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 antibióticos betalactámicos con un aminoglucósido *in vitro* puede dar lugar a una inactivación sustancial del aminoglucósido.

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

6.3. Periodo de validez

Vial sin abrir: 3 años

Solución reconstituida/diluida: Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas a 2-8 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución diluida debe utilizarse de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento previos y la utilización son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 12 horas a una temperatura de 2 a 8°C, a menos que la reconstitución/dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Viales sin abrir:

No existen condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución/dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio transparente tipo I de 30 ml, sellados con un tapón de goma de bromobutilo de 20

mm y una cápsula de aluminio o una tapa *flip off* gris aptos para preparación parenteral.

Tamaños de envase: 1 o 10 viales por caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La reconstitución y dilución se realizará en condiciones asépticas. La solución debe inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración. La solución sólo debe usarse si es transparente y libre de partículas.

Uso intravenoso

Reconstituir cada vial con el volumen de disolvente que se muestra en la tabla siguiente, mediante el uso de uno de los disolventes compatibles para la reconstitución. Agitar hasta que se disuelva. Si se agita de manera constante, la reconstitución se produce generalmente dentro de 5 a 10 minutos (véanse los detalles de manipulación, más adelante).

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

* Disolventes compatibles para reconstitución:

- solución de cloruro de sodio de 0,9% (9 mg/ml)
- Agua estéril para inyección (el volumen máximo recomendado de estéril para inyección por dosis es de 50 ml).
- Glucosa 5 %

Las soluciones reconstituidas se deben extraer del vial con una jeringa. Después de la reconstitución del modo indicado, el contenido del vial extraído con la jeringa proporcionará la cantidad indicada en la etiqueta 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 de sodio al 0,9 % (9 mg/ml)
- Glucosa 5 %
- Inyección de Ringer lactato
- La solución de Hartmann.
- Acetato de Ringer
- Acetato/malato de Ringer

Coadministración con aminoglucósidos.

Debido a la inactivación *in vitro* del aminoglucósido por los antibióticos betalactámicos, se recomienda la administración por separado de piperacilina/tazobactam y del aminoglucósido. Piperacilina/tazobactam y el aminoglucósido deben reconstituirse y diluirse por separado cuando esté indicado el tratamiento concomitante con aminoglucósidos.

Ver sección 6.2 para 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.

Sólo para un solo uso. Deseche cualquier solución no utilizada.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Medochemie Limited
1-10 Constantinoupoleos Street
3011 Limassol
Chipre

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

89.690

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

Julio 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2024

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>.