

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Piperacilina/tazobactam NORMON 2 g/0,25 g polvo para solución inyectable y para perfusión EFG.
Piperacilina/tazobactam NORMON 4 g/0,5 g polvo para solución inyectable y para perfusión EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Piperacilina/Tazobactam NORMON 2 g/0,25 g Polvo para solución inyectable y para perfusión:

- Cada vial contiene 2 g de piperacilina (como sal sódica) y 0,25 g de tazobactam (como sal sódica).
- 1 vial de polvo para solución inyectable y para perfusión contiene 4,7 mmol (108 mg) de sodio.

Piperacilina/Tazobactam NORMON 4 g/0,5 g Polvo para solución inyectable y para perfusión :

- Cada vial contiene 4 g de piperacilina (como sal sódica) y 0,5 g de tazobactam (como sal sódica).
- 1 vial de polvo para solución inyectable y para perfusión contiene 9,4 mmol (216 mg) de sodio.

Excipientes:

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable y para perfusión.

Polvo liofilizado de color blanco o casi blanco.

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 podrá ser utilizado en el manejo de pacientes neutropénicos con fiebre que se sospecha que se debe a una infección bacteriana. Niños de 2 a 12 años de edad - Infecciones intraabdominales complicadas. Piperacilina/tazobactam podrá ser utilizado en el manejo de niños neutropénicos con fiebre que se sospeche que se deba a una infección bacteriana. Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

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

Pacientes adultos y adolescentes

Infecciones

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

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

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

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

Insuficiencia renal

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

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

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

Insuficiencia hepática

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

Dosis en pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica (2-12 años de edad)

Infecciones

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

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

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

Insuficiencia renal

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

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

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

Uso en niños menores de 2 años

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Piperacilina/Tazobactam en niños de 0 a 2 años.

No hay datos disponibles de ensayos clínicos controlados.

Duración del tratamiento

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

Vía de administración

Piperacilina/tazobactam se puede administrar mediante inyección intravenosa lenta (durante al menos 3-5 minutos) o mediante perfusión intravenosa lenta (durante 20-30 minutos). Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos, a cualquier otro antibacteriano penicilánico o a alguno de los excipientes.

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.

La colitis pseudomembranosa inducida por antibióticos puede manifestarse por una diarrea grave y persistente, que puede resultar potencialmente mortal. La aparición de los síntomas de colitis

pseudomembranosa se puede producir durante o después del tratamiento antibacteriano. En estos casos debe interrumpirse Piperacilina/Tazobactam.

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

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

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

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

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.

Este medicamento contiene 4,7 mmol (108 mg) de **sodio** por vial en la presentación de piperacilina/tazobactam 2 g/0,25 g y 9,4 mmol (217 mg) de **sodio** por vial en la presentación de piperacilina/tazobactam 4 g/0,5 g, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Relajantes musculares no despolarizantes

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

Anticoagulantes orales

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

Metotrexato

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

Probenecid

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

Aminoglucósidos

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

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

Para obtener información relacionada con la administración de piperacilina/tazobactam con aminoglucósidos, ver secciones 6.2 y 6.6.

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 podría dar lugar a resultados falsos positivos en los pacientes tratados con Piperacilina/Tazobactam. Se han notificado reacciones cruzadas entre polisacáridos y polifuranos no provenientes de *Aspergillus* y la prueba de EIA de *Platelia Aspergillus* de los laboratorios Bio-Rad.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (que afectan de 1 a 10 pacientes de cada 100) son diarrea, vómitos, náuseas y erupción cutánea.

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

Clase de órganos y sistemas	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100	Raras ≥1/10.000 a <1/1.000	Muy raras (<1/10.000)
Infecciones e infestaciones		sobreinfección por <i>Candida</i>		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		leucopenia, neutropenia, trombocitopenia	anemia, anemia hemolítica, púrpura, epistaxis, prolongación del tiempo de hemorragia, eosinofilia	agranulocitosis, pancitopenia, prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada, prolongación del tiempo de protrombina, prueba de Coombs directa positiva, trombocitosis
Trastornos del sistema inmunológico		hipersensibilidad	reacción anafiláctica/anafilactoide (incluido el shock)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				hipopotasemia, hipoglucemia, hipoalbuminemia, disminución de las proteínas totales en sangre
Trastornos del sistema nervioso		cefalea, insomnio		
Trastornos vasculares		hipotensión, tromboflebitis, flebitis	rubefacción	
Trastornos gastrointestinales	diarrea, vómitos, náuseas	ictericia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia	colitis pseudo-membranosa, dolor abdominal	
Trastornos hepatobiliares		aumento de la alanina-aminotransferasa, aumento de la aspartato-aminotransferasa	hepatitis, hiperbilirrubinemia, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la gamma-glutamyltransferasa	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	erupción, incluido el exantema maculopapular	urticaria, prurito	eritema multiforme, dermatitis ampollosa, exantema	necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			artralgia, mialgia	

Trastornos renales y urinarios		aumento de la creatinina en sangre	insuficiencia renal, nefritis tubulointerstitial	aumento de la urea en sangre
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		fiebre, reacción en el lugar de inyección	escalofríos	

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

Síntomas

Se han notificado casos de sobredosis poscomercialización 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, uso sistémico, Combinaciones de penicilinas, incl. inhibidores de beta-lactamasa, código ATC: J01C R05

Mecanismo de acción:

La 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 la piperacilina, de forma que incluye numerosas bacterias productoras de beta-lactamasas que han adquirido resistencia a la piperacilina sola.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

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

Mecanismos 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 BLEE (betalactamasas de espectro extendido) de los grupos enzimáticos de las clases moleculares A y D.
- Alteración de las proteínas de unión a la penicilina (PBPs), lo que produce una reducción de la afinidad de la piperacilina por objetivo la diana molecular de la bacteria.

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

Puntos de corte:

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

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

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

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

Sensibilidad

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

Grupos de especies de interés en función de la sensibilidad a piperacilina/tazobactam**ESPECIES FRECUENTEMENTE SENSIBLES**Microorganismos aerobios Gram-positivos

Enterococcus faecalis

Listeria monocytogenes

Staphylococcus aureus, sensibles a la meticilina [£]

Staphylococcus spp., negativos a la coagulasa, sensibles a la meticilina

Streptococcus pyogenes

Streptococci del grupo B

Microorganismos aerobios Gram-negativos

Citrobacter koseri

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Proteus mirabilis

Microorganismos anaerobios Gram-positivos

Clostridium spp.

Eubacterium spp.

Peptostreptococcus spp.

Microorganismos anaerobios Gram-negativos

Bacteroides fragilis, grupo

Fusobacterium spp.

Porphyromonas spp.

Prevotella spp

ESPECIES EN LAS QUE LA RESISTENCIA ADQUIRIDA PUEDE SER UN PROBLEMA

Microorganismos aerobios Gram-positivos

Enterococcus faecium^{§+}

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus viridans, grupo

Microorganismos aerobios Gram-negativos

Acinetobacter baumannii[§]

Burkholderia cepacia

Citrobacter freundii

Enterobacter spp.

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Providencia ssp.

Pseudomonas aeruginosa

Serratia spp

MICROORGANISMOS CON RESISTENCIA INHERENTE

Microorganismos aerobios Gram-positivos

Corynebacterium jeikeium

Microorganismos aerobios Gram-negativos

Legionella spp

Stenotrophomonas maltophilia^{+\$}

Otros microorganismos

Chlamydia pneumoniae

Mycoplasma pneumoniae

[§] Especies que muestran una sensibilidad intermedia natural.

⁺ Especies en las que se han observado tasas de resistencia elevadas (más del 50%) en una o más áreas/países/regiones de la Unión Europea.

[£] Todos los stafilococos meticilin-resistentes son resistentes a piperacilina / tazobactam

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Distribución

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

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

Biotransformación

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

Eliminación

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

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

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

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

Poblaciones especiales

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

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

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

Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada

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

Raza

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

El desarrollo peri / postnatal se vió 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 fármacos deberán administrarse por separado. La mezcla de antibióticos betalactámicos con aminoglucósidos *in vitro* puede dar lugar a una inactivación sustancial del aminoglucósido.

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

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

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

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir: 2 años

Después de la reconstitución y dilución: 24 horas en refrigeración (2-8 °C).

Desde el punto de vista microbiológico, una vez abierto, el producto debe utilizarse inmediatamente.

Deberá desecharse la solución no utilizada.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Vial sin abrir: conservar por debajo de 30 °C.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Piperacilina/tazobactam NORMON 2 g/0,25 g polvo para solución inyectable y para perfusión EFG, se presenta como polvo para solución inyectable o para perfusión en viales sellados con un tapón y cerrados con una cápsula en envases de 50 viales.

Piperacilina/tazobactam NORMON 4 g/0,5 g polvo para solución inyectable y para perfusión EFG, se presenta como polvo para solución inyectable o para perfusión en viales sellados con un tapón y cerrados con una cápsula en envases de 50 viales.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La reconstitución/dilución debe llevarse a cabo bajo condiciones asépticas. Antes de la administración, debe inspeccionarse visualmente la solución para la detección de partículas y de decoloración. Solamente debe utilizarse la solución si esta es transparente y libre de partículas.

Para un solo uso. Desechar cualquier solución no utilizada.

Cualquier producto no utilizado o material de desecho, debe ser eliminado de acuerdo con las exigencias locales.

Reconstitución (para la inyección intravenosa)

Cada vial de Piperacilina/Tazobactam 2g/0,25g debe reconstituirse con 10 ml de diluyente.

Cada vial de Piperacilina/Tazobactam 4 g/0,5 g debe reconstituirse con 20 ml de diluyente.

Diluyentes estériles para la preparación de la solución reconstituida:

- agua para preparaciones inyectables;
- agua bacteriostática para inyección;
- solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% (9 mg/ml) en agua para preparaciones inyectables.

Agitar hasta que se disuelva. La inyección intravenosa debe administrarse durante 3-5 minutos.

Antes de la administración de la solución reconstituida, debe comprobarse que la solución no presenta partículas en suspensión.

Dilución (para perfusión intravenosa)

La solución reconstituida tal como se ha indicado previamente puede a su vez ser diluida hasta volumen deseado con:

- Agua para preparaciones inyectables.
- Solución fisiológica (cloruro de sodio al 9 mg/ml (0,9%) solución para inyección.
- Solución glucosada (dextrosa al 5% en agua).
- Solución (dextrosa al 5% y cloruro de sodio 0,9% (9 mg/ml) solución para inyección en agua).

La perfusión intravenosa, se administrará durante 20-30 minutos.

Coadministración con aminoglucósidos

Debido a la inactivación *in vitro* de los aminoglucósidos por los antibióticos betalactámicos, se recomienda administrar por separado Piperacilina/Tazobactam y el aminoglucósido. Si está indicado el tratamiento

concomitante con aminoglucósidos, Piperacilina/Tazobactam y el aminoglucósido deben reconstituirse y diluirse por separado.

En las circunstancias en las que se recomiende la coadministración, Piperacilina/Tazobactam solamente es compatible para la coadministración simultánea mediante un equipo en Y para perfusión con los siguientes aminoglucósidos y en las siguientes condiciones:

Aminoglucósido	Dosis de Piperacilina/Tazobactam	Volumen de disolvente de Piperacilina/Tazobactam (ml)	Intervalo de concentración del aminoglucósido* (mg/ml)	Disolventes aceptables
Amikacina	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	1,75 – 7,5	cloruro de sodio al 0,9% o glucosa al 5%
Gentamicina	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	0,7 – 3,32	cloruro de sodio 0,9% o glucosa al 5%

* La dosis del aminoglucósido debe basarse en el peso del paciente, el estado de la infección (grave o potencialmente mortal) y la función renal (aclaramiento de creatinina).

No se ha establecido la compatibilidad de Piperacilina/Tazobactam con otros aminoglucósidos. Solamente se ha demostrado que son compatibles para la coadministración a través de un equipo en Y para perfusión, amikacina y gentamicina a los intervalos de concentración y con los disolventes indicados, con las dosis de Piperacilina/Tazobactam que se enumeran en la tabla anterior. La coadministración simultánea a través de un equipo en Y de una manera distinta de la señalada podría provocar la inactivación del aminoglucósido por Piperacilina/Tazobactam.

Para las incompatibilidades, ver sección 6.2.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 – 28760 Tres Cantos – Madrid (ESPAÑA)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Abril 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO