

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente(s) con efecto conocido

9,39 mmol (216 mg) de sodio por vial.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.

Polvo compacto para suspensión o polvo de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Piperacilina/tazobactam está indicado en adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años (ver secciones 4.2 y 5.1) en el tratamiento de las infecciones siguientes:

Adultos y adolescentes

- Neumonía grave, incluyendo neumonía hospitalaria adquirida y la asociada a los sistemas de ventilación mecánica.
- Infecciones complicadas del tracto urinario (incluida la pielonefritis).
- Infecciones intrabdominales complicadas.
- Infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos (incluidas las infecciones del pie diabético).

Tratamiento de pacientes que padezcan una bacteriemia que se produzca simultáneamente o de la que se tenga la sospecha de que está relacionada con alguna de las infecciones enumeradas anteriormente.

Piperacilina/tazobactam se puede emplear en el tratamiento de pacientes neutrocitopénicos que presenten una fiebre de la que se tenga la sospecha de que se debe a una bacteriosis.

Nota: No se recomienda el uso en pacientes adultos en la bacteriemia producida por *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de amplio espectro (BLEA) (ver sección 5.1).

Niños de 2 a 12 años de edad

- Infecciones intrabdominales complicadas.

Piperacilina/tazobactam se puede emplear en el tratamiento de pacientes neutroci-topénicos que presenten una fiebre de la que se tenga la sospecha de que se debe a una bacteriosis.

Han de tenerse en cuenta las guías oficiales sobre el uso adecuado de antibióticos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis y la frecuencia de Piperacilina/tazobactam dependen de la gravedad y la localización de la infección, así como de los patógenos previstos.

Pacientes adultos y adolescentes

Infecciones

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

En el caso de neumonía nosocomial e infecciones bacterianas en pacientes neutropénicos, la dosis recomendada es de 4 g de piperacilina/0,5 g de tazobactam, administrada cada 6 horas. Esta pauta posológica también es aplicable en el tratamiento de pacientes que presenten otras infecciones indicadas cuando revistan una especial gravedad.

En la tabla siguiente se resume la frecuencia del tratamiento y la dosis recomendada en pacientes adultos y adolescentes, según la indicación o la enfermedad:

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

Pacientes con insuficiencia renal

La dosis intravenosa se debe ajustar en función del grado de insuficiencia renal real del modo siguiente (se debe supervisar estrechamente a cada paciente por si surgen signos de toxicidad de los principios activos; la dosis y el intervalo de dosis del fármaco se deben ajustar como corresponda):

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

En el caso de pacientes sometidos a hemodiálisis, se debe administrar una dosis adicional de piperacilina/tazobactam 2 g/0,25 g después de cada ciclo de diálisis, ya que la hemodiálisis elimina el 30-50 % de la piperacilina en 4 horas.

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica (2-12 años de edad)

Infecciones

En la tabla siguiente se resume la frecuencia del tratamiento y la dosis recomendada según el peso corporal para pacientes pediátricos de 2-12 años de edad, según la indicación o la enfermedad:

Dosis según el peso y frecuencia del tratamiento	Indicación/ enfermedad
80 mg de piperacilina/10 mg de tazobactam por kilogramo de peso corporal/cada 6 horas	Niños neutropénicos que presenten una fiebre de la que se tenga la sospecha de que se debe a una infección bacteriana*
100 mg de piperacilina/12,5 mg de tazobactam por kilogramo de peso corporal/cada 8 horas	Infecciones intrabdominales complicadas*

* No se debe sobrepasar el máximo de 4 g/0,5 g por dosis durante 30 minutos.

Pacientes con insuficiencia renal

La dosis intravenosa se debe ajustar en función del grado de insuficiencia renal real del modo siguiente (se debe supervisar estrechamente a cada paciente por si surgen signos de toxicidad de los principios activos; la dosis y el intervalo de dosis del fármaco se deben ajustar como corresponda):

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.

En el caso de niños sometidos a hemodiálisis, se debe administrar una dosis adicional de 40 mg de piperacilina/5 mg de tazobactam/kg después de cada ciclo de diálisis.

Uso en niños menores de 2 años de edad

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

No se dispone de datos procedentes de ensayos clínicos controlados.

Duración del tratamiento

La duración habitual del tratamiento en la mayoría de las indicaciones suele estar comprendida entre 5 y 14 días. No obstante, la duración del tratamiento debe basarse en la gravedad de la infección, los patógenos implicados y la evolución clínica y bacteriológica del paciente.

Forma de administración

Vía intravenosa tras la reconstitución/dilución.

Piperacilina/tazobactam 4 g/0,5 g se administra mediante 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 a los principios activos, a cualquier penicilina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Antecedentes de reacción alérgica aguda grave a cualquier otro antibiótico betalactámico (p. ej., cefalosporina, monobactámicos o carbapenémicos).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Al escoger piperacilina/tazobactam como tratamiento de un paciente en concreto, se debe tener en cuenta la idoneidad del empleo de una penicilina semisintética de amplio espectro, según los factores de gravedad de la infección y la prevalencia de resistencia a otros antibióticos posibles.

Antes de instaurar el tratamiento con piperacilina/tazobactam, se debe efectuar una anamnesis detallada en cuanto a reacciones previas de hipersensibilidad a las penicilinas, otros betalactámicos (p. ej., cefalosporina, monobactámicos o carbapenémicos) y otros alérgenos. Se han notificado casos graves, en ocasiones mortales, de reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas/anafilactoides [incluido el *shock*]) mortales en pacientes que estaban recibiendo un tratamiento con penicilinas, incluido piperacilina/tazobactam. Estas reacciones se producen con mayor probabilidad en personas que presenten antecedentes de sensibilidad a varios alérgenos. Las reacciones de hipersensibilidad graves precisan la suspensión del antibiótico y podría ser necesaria la administración de epinefrina e instaurar las medidas de urgencia que sean necesarias.

Piperacilina/tazobactam puede provocar reacciones adversas cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos y pustulosis exantemática generalizada aguda (ver sección 4.8). Si los pacientes desarrollan una erupción cutánea y las lesiones progresan, se les debe supervisar estrechamente e interrumpir el tratamiento con piperacilina/tazobactam.

La colitis pseudomembranosa inducida por antibióticos se puede manifestar con la presencia de diarrea persistente aguda, que puede ser potencialmente mortal. La aparición de los síntomas de la colitis pseudomembranosa se puede producir durante el tratamiento antibacteriano o después de este. En estos casos, se debe suspender el tratamiento con piperacilina/tazobactam.

El tratamiento con piperacilina/tazobactam puede provocar la aparición de microorganismos resistentes, causantes de sobreinfecciones.

Se han producido episodios hemorrágicos en algunos pacientes que estaban recibiendo antibióticos betalactámicos. En ocasiones, estas reacciones se han relacionado con la presencia de resultados anómalos en las pruebas de coagulación, como el tiempo de coagulación, la agregación plaquetaria y el tiempo de protrombina, y su aparición es más probable en pacientes con insuficiencia renal. Si se producen episodios hemorrágicos, se debe interrumpir la administración del antibiótico e instaurar el tratamiento adecuado.

Pueden producirse leucopenia y neutropenia, en especial, durante el tratamiento prolongado, por lo que se debe llevar a cabo una evaluación periódica de la función hematopoyética.

Al igual que con los tratamientos con otras penicilinas, cuando se administran dosis elevadas, se pueden producir complicaciones neurológicas que se manifiestan con convulsiones (crisis epilépticas), en especial, en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.8).

En pacientes con reservas bajas de potasio o que estén recibiendo de forma simultánea otros fármacos que reduzcan las concentraciones de potasio, se puede producir una hipopotasemia, por lo que se recomienda realizar determinaciones periódicas de electrolitos en estos pacientes.

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 linfocitosis hemofagocítica 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 presenten manifestaciones tempranas de la activación inmunitaria patológica deben ser evaluados de inmediato. Si se establece el diagnóstico de (linfocitosis hemofagocítica) LHH, se debe suspender el tratamiento con piperacilina/tazobactam.

Insuficiencia renal

Dada su posible nefrotoxicidad (ver sección 4.8), el tratamiento con piperacilina/tazobactam se debe usar con precaución en pacientes que presenten 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 utilizaron datos procedentes de un extenso ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y controlado, cuando se evaluó la tasa de filtración glomerular (TFG) después de la administración de antibióticos de uso frecuente en pacientes en estado crítico, el uso de piperacilina/tazobactam se asoció a una tasa más baja de mejora de la TFG reversible, en comparación con otros antibióticos. Con este análisis secundario se concluyó que piperacilina/tazobactam fue la causa de la recuperación renal tardía en estos pacientes.

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

Este medicamento contiene 216 mg de sodio por vial, lo que equivale al 10,8 % de la ingesta máxima diaria recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

Esto se debe tener en cuenta en pacientes que sigan una dieta baja en sodio controlada.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Miorrelajantes no despolarizantes

En la administración simultánea con vecuronio, la piperacilina se ha asociado a la prolongación del bloqueo neuromuscular del vecuronio. Puesto que tienen un mecanismo de acción similar, se prevé que, en presencia de piperacilina, se prolongue el bloqueo neuromuscular producido por cualquiera de los miorrelajantes no despolarizantes.

Anticoagulantes

Durante la administración simultánea de heparina, anticoagulantes orales y otros principios activos que puedan afectar al sistema de coagulación sanguínea, incluida la función trombocítica, se deben efectuar las pruebas de coagulación pertinentes en intervalos más frecuentes y con una supervisión periódica.

Metotrexato

La piperacilina puede reducir la excreción de metotrexato, por lo que se debe supervisar la concentración sérica de metotrexato de los pacientes para evitar una toxicidad farmacológica.

Probenecida

Al igual que con otras penicilinas, la administración conjunta de probenecida y piperacilina/tazobactam produce una semivida más prolongada y un menor aclaramiento renal tanto de la piperacilina como del tazobactam. No obstante, las concentraciones plasmáticas máximas de los dos principios activos no se ven afectadas.

Aminoglucósidos

La piperacilina, tanto en monoterapia como con tazobactam, no alteró de forma significativa la farmacocinética de la tobramicina en pacientes que presentaban una función renal normal y en aquellos que tenían una insuficiencia renal leve o moderada. La farmacocinética de la piperacilina, el tazobactam y el metabolito M1 tampoco se vio alterada de forma significativa con la administración de tobramicina. La inactivación de la tobramicina y la gentamicina por parte de la piperacilina se ha demostrado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Si desea más información acerca de la administración de piperacilina/tazobactam con aminoglucósidos, consulte las secciones 6.2 y 6.6.

Vancomicina

En los estudios se ha detectado un aumento de la incidencia de lesión renal aguda en pacientes a quienes se les administró de forma simultánea piperacilina/tazobactam y vancomicina, en comparación con vancomicina en monoterapia (ver sección 4.4). En algunos de estos estudios también se notificó que la interacción es dependiente de la dosis de vancomicina. No se han observado interacciones farmacocinéticas entre piperacilina/tazobactam y la vancomicina.

Efectos en las pruebas analíticas

Los ensayos no enzimáticos para la medición de la glucosa en orina pueden arrojar resultados positivos falsos, al igual que con otras penicilinas. Por lo tanto, en el tratamiento con piperacilina/tazobactam es preciso utilizar mediciones enzimáticas de la glucosa en orina.

Una serie de ensayos químicos para la determinación de proteínas en la orina pueden arrojar resultados positivos falsos. La cuantificación de proteínas mediante tiras reactivas no se ve afectada.

La prueba de Coombs directa puede dar un resultado positivo.

Las pruebas de enzimoanálisis (EIA) de *Platelia aspergillus* de los laboratorios Bio-Rad pueden ofrecer resultados positivos falsos en pacientes que estén recibiendo piperacilina/tazobactam.

Se han notificado casos de reacciones cruzadas entre polisacáridos y polifuranosas no provenientes de *Aspergillus* y la prueba de EIA de *Platelia aspergillus* de los laboratorios Bio-Rad.

Los resultados positivos de los ensayos enumerados anteriormente en pacientes que estén recibiendo piperacilina/tazobactam se deben confirmar con otras técnicas diagnósticas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de piperacilina/tazobactam en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, aunque no hay indicios de teratogenicidad, con dosis que eran tóxicas para la madre (ver sección 5.3).

La piperacilina y el tazobactam atraviesan la placenta. Piperacilina/tazobactam solo se debe usar durante el embarazo, si está claramente indicado desde el punto de vista clínico; es decir, si el beneficio previsto supera los posibles riesgos para la madre y el feto.

Lactancia

La piperacilina se excreta en la leche materna en concentraciones bajas. No se han estudiado las concentraciones de tazobactam en la leche materna. Se debe tratar a las mujeres lactantes únicamente si el beneficio previsto supera los posibles riesgos para la madre y el niño.

Fertilidad

En un estudio sobre fertilidad llevado a cabo en ratas, no se mostró ningún efecto en la fertilidad y el apareamiento tras la administración intraperitoneal de tazobactam o 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 es diarrea (produciéndose en 1 de cada 10 pacientes).

De las reacciones adversas más graves, la colitis pseudomembranosa y la necrólisis epidérmica tóxica se producen en 1-10 de cada 10 000 pacientes. Las frecuencias de la pancitopenia, el *shock* anafiláctico y el síndrome de Stevens-Johnson no se puede estimar a partir de los datos disponibles en la actualidad.

En la tabla siguiente, se enumeran las reacciones adversas según la clasificación por órganos sistemas MedDRA y su término de preferencia. Dentro de cada grupo por frecuencias, las reacciones adversas se muestran en orden descendente de gravedad.

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	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>Candida</i> *		colitis pseudomembranosa	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		trombocitopenia anemia*	leucopenia	agranulocitosis	pancitopenia,* neutropenia, anemia hemolítica,* trombocitosis,* eosinofilia*
Trastornos del sistema inmunológico					<i>shock</i> anafilactoide,* <i>shock</i> anafiláctico,* reacción anafilactoide,* reacción anafiláctica,* hipersensibilidad*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			hipopotasemia		
Trastornos psiquiátricos		insomnio			delirio*
Trastornos del sistema nervioso		cefalea	convulsiones*		
Trastornos vasculares			hipotensión, flebitis,		

			tromboflebitis, rubefacción		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				epistaxis	neumonía eosinofílica
Trastornos gastrointestinales	diarrea	dolor abdominal, vómitos, estreñimiento, náuseas, dispepsia		estomatitis	
Trastornos hepatobiliares					hepatitis,* ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		erupción, 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 (AGEP),* dermatitis ampollosa, púrpura
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			artralgia, mialgia		
Trastornos renales y urinarios					fallo renal, nefritis tubulointersticial*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		pirexia, reacción en el lugar de inyección	escalofríos		
Exploraciones complementarias		elevación de alanina-aminotransferasa, elevación de aspartato-aminotransferasa, proteína total disminuida, albúmina en sangre disminuida, prueba directa de Coombs positiva, creatinina en sangre elevada, fosfatasa alcalina en sangre elevada, urea en sangre	glucosa en sangre disminuida, bilirrubina en sangre elevada, tiempo de protrombina prolongado		tiempo de hemorragia prolongado, γ -glutamil-transferasa elevada

		elevada, tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado			
--	--	---	--	--	--

* RAM identificada después de la comercialización.

El tratamiento con piperacilina se ha relacionado con un aumento de la incidencia de fiebre y erupción en pacientes con fibrosis quística.

Efectos de los antibióticos betalactámicos

Los antibióticos betalactámicos, incluida la piperacilina y el tazobactam, pueden desencadenar 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 recibido notificaciones de sobredosis con piperacilina/tazobactam tras la comercialización. La mayoría de esos acontecimientos, incluidos náuseas, vómitos y diarrea, también se han notificado con la dosis habitual recomendada. Los pacientes pueden experimentar excitabilidad neuromuscular o convulsiones si se administran dosis por vía intravenosa superiores a las recomendadas (en especial, cuando también existe una insuficiencia renal).

Tratamiento

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

El tratamiento ha de ser de soporte y sintomático de acuerdo con el cuadro clínico que presente el paciente.

Las concentraciones séricas excesivas de tanto piperacilina como de tazobactam 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, incluyendo inhibidores de la betalactamasa, código ATC: J01C R05

Mecanismo de acción

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

El tazobactam, una betalactama relacionada estructuralmente con la penicilina, es un inhibidor de muchas betalactamasas que, con frecuencia, provocan resistencia a las penicilinas y las cefalosporinas, pero no inhiben las enzimas AmpC ni las metalobetalactamasas. El tazobactam amplía el espectro antibiótico de la

piperacilina para incluir a muchas bacterias productoras de betalactamasa que muestran resistencia adquirida a la piperacilina en monoterapia.

Efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos

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

Mecanismos de resistencia

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

- Inactivación de la piperacilina por las betalactamasas que no son inhibidas por el tazobactam: betalactamasas de las clases moleculares B, C y D. Además, el tazobactam tampoco ofrece protección contra las betalactamasas de amplio espectro (BLAE) de los grupos enzimáticos de las clases moleculares A y D.
- Alteración de las proteínas de unión a la penicilina (PUP), cuyo resultado es la reducción de la afinidad de la piperacilina por la diana molecular de las bacterias.

Además, las alteraciones de la permeabilidad de la pared bacteriana y la expresión de bombas de expulsión de multirresistencia pueden provocar o contribuir a la resistencia bacteriana a piperacilina/tazobactam, en especial, en bacterias gramnegativas.

Valores críticos

Valores críticos de la CMI clínica de piperacilina/tazobactam establecidos por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (Tabla de valores críticos clínicos del EUCAST, versión 12.0, válido desde el 01.01.2022). Con fines de análisis de susceptibilidad, la concentración del tazobactam se ha fijado en 4 mg/l.

Patógeno	Valores críticos relacionados con la especie (S</R>), mg/l de piperacilina
<i>Enterobacterales</i> (antiguamente, <i>Enterobacteriaceae</i>)	8/8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	< 0,001/16 ¹
Especies de <i>Staphylococcus</i>	- ²
Especies de <i>Enterococcus</i>	- ³
<i>Streptococcus</i> (grupos A, B, C y G)	- ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	- ⁵
Estreptococos del grupo <i>viridans</i>	- ⁶
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25/0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	- ⁷
Especies de <i>Bacteroides</i>	8/8
Especies de <i>Prevotella</i>	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>Vibro</i>	1/1
Valores críticos no relacionados con la especie (FC/FD)	8/16

1. Un valor crítico de CMI de $S \leq 0,001$ mg/l es un valor crítico «fuera de escala» arbitrario (correspondiente a un valor crítico de diámetro de la zona de « $S \geq 50$ mm»), el cual categoriza a

microorganismos silvestres (organismos sin mecanismos de resistencia al fármaco fenotípicamente detectable) como «Sensible, aumento de la exposición» (I). En estas combinaciones microorganismo-fármaco, no se debe notificar nunca «Sensible, posología habitual» (S).

2. La mayoría de *S. aureus* son productores de penicilinas y algunos son resistentes a la meticilina. Los dos mecanismos los vuelve resistentes a la bencilpenicilina, la fenoximetilpenicilina, la ampicilina, la amoxicilina, la piperacilina y la ticarcilina. Las cepas valoradas como sensibles a la bencilpenicilina y cefoxitina se pueden notificar como sensibles a todas las penicilinas. Las cepas valoradas como resistentes a la bencilpenicilina, pero que son sensibles a la cefoxitina, son sensibles a las combinaciones de inhibidores de la β -lactamasa de β -lactámicos, las isoxazolilpenicilinas (oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina y flucloxacilina) y la nafcilina. En el caso de fármacos administrados por vía oral, se debe extremar la precaución para lograr una exposición suficiente en el lugar de la infección. Las cepas valoradas como resistentes a la cefoxitina son resistentes a todas las penicilinas. La mayoría de estafilococos producen penicilinas y algunos son resistentes a la meticilina. Los dos mecanismos los vuelven resistentes a la bencilpenicilina, la fenoximetilpenicilina, la ampicilina, la amoxicilina, la piperacilina y la ticarcilina. En la actualidad no se dispone de ningún método que pueda detectar de forma fiable la producción de penicilinas en todas las especies de estafilococos, pero la resistencia a la meticilina se puede detectar con cefoxitina tal como ya se ha descrito.

Las *S. saprophyticus* sensibles a la ampicilina son *mecA*-negativas y sensibles a la ampicilina, la amoxicilina y la piperacilina (en presencia o ausencia de un inhibidor de la betalactamasa).

3. La sensibilidad a la ampicilina, la amoxicilina y la piperacilina (en presencia o ausencia de un inhibidor de la betalactamasa) se puede deducir a partir de la ampicilina. La resistencia a la ampicilina es poco frecuente en *E. faecalis* (confirmar con la CIM), pero frecuente en *E. faecium*.

4. La sensibilidad de los estreptococos de los grupos A, B, C y G a las penicilinas se deduce a partir de la sensibilidad a la bencilpenicilina (en indicaciones distintas a la meningitis), a excepción de la fenoximetilpenicilina y las isoxazolilpenicilinas en el caso de estreptococos del grupo B. La incorporación de un inhibidor de betalactamasa no aporta ningún beneficio clínico.

5. Para excluir los mecanismos de resistencia a betalactámicos, se empleará una prueba de detección de difusión con discos de oxacilina 1 μ g o un ensayo de CIM de bencilpenicilina. Cuando la prueba de detección es negativa (zona de inhibición de oxacilina ≥ 20 mm o CIM de bencilpenicilina $\leq 0,06$ mg/l), se pueden notificar como «sensible» todos los betalactámicos de los que se dispongan de valores críticos clínicos, incluidos aquellos que tengan una «Nota», sin necesidad de realizar una prueba posterior, a excepción de cefaclor que, en caso de notificarse, se debe hacer como «sensible, aumento de la exposición» (I). *Streptococcus pneumoniae* no produce betalactamasa. La incorporación de un inhibidor de la betalactamasa no aporta ningún beneficio clínico. Sensibilidad deducida a partir de ampicilina (indicaciones distintas a la meningitis).

6. Para detectar la resistencia a betalactámicos en estreptococos del grupo *viridans*, se puede emplear la bencilpenicilina (CIM o difusión con discos). Las cepas que se categoricen como «detección negativa» se pueden notificar como «sensibles» a los betalactámicos cuyos valores críticos clínicos estén enumerados (incluidos aquellos que tengan una «Nota»). Las cepas que se categoricen como «detección positiva» se deben analizar para establecer la sensibilidad a cada uno de los principios activos o notificar como resistentes. En el caso de las cepas con detección negativa para bencilpenicilina (zona de inhibición ≥ 18 mm o CIM $\leq 0,25$ mg/l), la sensibilidad se puede deducir a partir de la bencilpenicilina o la ampicilina. En el caso de las cepas con detección positiva para bencilpenicilina (zona de inhibición < 18 mm o CIM $> 0,25$ mg/l), la sensibilidad se deduce a partir de la ampicilina. La incorporación de un inhibidor de la betalactamasa no aporta ningún beneficio clínico.

7. La sensibilidad se puede deducir a partir de amoxicilina/ácido clavulánico.

Sensibilidad

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y a lo largo del tiempo para especies seleccionadas, y es deseable disponer de información local sobre resistencia, en concreto, cuando se tratan infecciones graves. Siempre que sea necesario, cuando la prevalencia local de resistencia sea tal que sea cuestionable la utilidad del fármaco en al menos algunos tipos de infecciones, se debe buscar el asesoramiento de expertos.

Agrupación de especies importantes de acuerdo con la sensibilidad a piperacilina/tazobactam
ESPECIES SENSIBLES FRECUENTES
<u>Microorganismos grampositivos aeróbicos</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (solo cepas sensibles a ampicilina o penicilina) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (solo cepas sensibles a meticilina) Especies de <i>Staphylococcus</i> , coagulasa-negativas (solo cepas sensibles a meticilina) <i>Streptococcus agalactiae</i> (estreptococos del grupo B) [†] <i>Streptococcus pyogenes</i> (estreptococos del grupo A) [†]
<u>Microorganismos gramnegativos aeróbicos</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Microorganismos grampositivos anaeróbicos</u> Especies de <i>Clostridioides</i> Especies de <i>Eubacterium</i> Cocos grampositivos anaeróbicos ^{††}
<u>Microorganismos gramnegativos anaeróbicos</u> Grupo de <i>Bacteroides fragilis</i> Especies de <i>Fusobacterium</i> Especies de <i>Porphyromonas</i> Especies de <i>Prevotella</i>

ESPECIES PARA LAS QUE LA RESISTENCIA ADQUIRIDA PUEDE SER UN PROBLEMA
<u>Microorganismos grampositivos aeróbicos</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> [†] Grupo de <i>Streptococcus viridans</i> [†]
<u>Microorganismos gramnegativos aeróbicos</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> <i>Providencia ssp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Especies de <i>Serratia</i>
MICROORGANISMOS INHERENTEMENTE RESISTENTES
<u>Microorganismos grampositivos aeróbicos</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Microorganismos gramnegativos aeróbicos</u> <i>Burkholderia cepacia</i>

Especies de <i>Legionella</i> <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Otros microorganismos</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
† Los estreptococos no producen betalactamasa. La resistencia en estos microorganismos se debe a alteraciones en las proteínas de unión a penicilinas (PUP) y, por tanto, las cepas sensibles solo lo son a piperacilina. En <i>S. Pyogenes</i> no se ha notificado resistencia a la penicilina.
†† Incluidas <i>Anaerococcus</i> , <i>Finegoldia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Peptoniphilus</i> y <i>Peptostreptococcus spp.</i>

Estudio Merino (infecciones de la sangre debidas a productores de BLAE)

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

Un total de 23 de 187 pacientes (12,3 %) aleatorizados al grupo de piperacilina/tazobactam cumplieron el criterio de valoración principal de mortalidad a los 30 días, en comparación con 7 de 191 (3,7 %) pacientes aleatorizados al grupo de meropenem (diferencia de riesgos: 8,6 % [IC unilateral del 97,5 %: $-\infty$ al 14,5 %]; $p = 0,90$ para la ausencia de inferioridad). La diferencia no cumplió el margen de ausencia de inferioridad del 5 %.

Los efectos concordaron con los de un análisis de la población según el protocolo, donde 18 de 170 pacientes (10,6 %) cumplieron el criterio de valoración principal en un grupo de tratamiento con piperacilina/tazobactam, en comparación con los 7 de 186 (3,8 %) pacientes del grupo de tratamiento con meropenem (diferencia de riesgos: 6,8 % [IC unilateral del 97,5 %: $-\infty$ a 12,8 %]; $p = 0,76$ para la ausencia de inferioridad).

La resolución clínica y microbiológica (criterios de valoración secundarios) en el Día 4 se produjo en 121 de 177 pacientes (68,4 %) en el grupo de piperacilina/tazobactam, en comparación con los 138 de 185 (74,6 %) pacientes aleatorizados al grupo de meropenem (diferencia de riesgos; 6,2 % [IC del 95 %: $-15,5$ a 3,1 %]; $p = 0,19$). En el caso de los criterios de valoración secundarios, los análisis estadísticos fueron bilaterales, donde un valor de la $p < 0,05$ se consideró significativo.

En este ensayo clínico, se observó una desproporción de la mortalidad entre los grupos del estudio. Se supuso que las muertes producidas en el grupo de piperacilina/tazobactam estaban relacionadas con enfermedades subyacentes, más que con la infección simultánea.

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 es de 298 $\mu\text{g/ml}$ y 34 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente.

Distribución

Tanto la piperacilina como el tazobactam se unen a proteínas plasmáticas en un 30 % aproximadamente. La unión a proteínas de tanto la piperacilina como el tazobactam no se ve afectada por la presencia del otro principio activo. La unión a proteínas del metabolito de tazobactam es insignificante.

Piperacilina/tazobactam se distribuye ampliamente en los tejidos y los líquidos corporales, incluida la mucosa intestinal, la vesícula biliar, los pulmones, la bilis y los huesos. Las concentraciones tisulares medias suelen representar el 50-100 % de las plasmáticas. La distribución en el líquido cefalorraquídeo es baja en pacientes con meningitis no inflamadas, al igual que con otras penicilinas.

Biotransformación

La piperacilina se metaboliza para formar un desetil metabolito menor activo desde el punto de vista microbiológico. El tazobactam se metaboliza para formar un solo metabolito, que es inactivo desde el punto de vista microbiológico.

Eliminación

La piperacilina y el tazobactam se eliminan a través de los riñones mediante filtración glomerular y secreción tubular.

La piperacilina se excreta rápidamente inalterada, y el 68 % de la dosis administrada se recupera en la orina. El tazobactam y su metabolito se eliminan principalmente por excreción renal; el 80 % de la dosis administrada aparece inalterada y el veinte restante, en forma del único metabolito.

La piperacilina, el tazobactam y la desetil piperacilina también se excretan en la bilis.

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

No se observan variaciones importantes en la farmacocinética de la piperacilina debidas al tazobactam. Parece ser que la piperacilina reduce ligeramente el aclaramiento del tazobactam.

Poblaciones especiales

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

La semivida de la piperacilina y del tazobactam aumentan al disminuir el aclaramiento renal. El aumento de la semivida es del doble y el cuádruple en la 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 el 30-50 % de la dosis de piperacilina/tazobactam, además de un 5 % adicional de la dosis de tazobactam eliminada en forma del metabolito de tazobactam. La diálisis peritoneal elimina aproximadamente el 6 y el 21 % de las dosis de piperacilina y tazobactam, donde hasta un 18 % de la dosis de tazobactam se elimina en forma del metabolito de tazobactam.

Población pediátrica

En un análisis de FC poblacional, el aclaramiento calculado para pacientes de 9 meses a 12 años de edad fue comparable al de los adultos, con un valor poblacional medio (EE) de 5,64 (0,34) ml/min/kg. La estimación del aclaramiento de piperacilina es el 80 % de este valor en el caso de pacientes pediátricos de 2-9 meses de vida. El valor poblacional (EE) medio 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 % más prolongada, respectivamente, en las personas de edad avanzada, en comparación con los sujetos de menor edad. Esta diferencia se podría deber a las variaciones que se producen en el aclaramiento de creatinina relacionadas con la edad.

Origen étnico

No se ha observado ninguna diferencia en la farmacocinética de piperacilina ni la de tazobactam entre voluntarios sanos asiáticos ($n = 9$) y caucásicos ($n = 9$) que recibieron dosis únicas de 4 g/0,5 g.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad. No se han realizado estudios de carcinogénesis con piperacilina/tazobactam.

En un estudio de fertilidad y reproducción general llevado a cabo en ratas, en el que se empleó la administración intraperitoneal de tazobactam o la combinación piperacilina/tazobactam, se notificó una reducción en el tamaño de las crías y un aumento del retraso de la osificación y alteraciones en las costillas en los fetos, junto con toxicidad materna. La fertilidad de la generación F1 y el desarrollo embrionario de la generación F2 no se vieron afectados.

Los estudios de teratogenicidad en los que se usó la administración intravenosa de tazobactam o la combinación piperacilina/tazobactam en ratones y ratas tuvo como resultado ligeras reducciones en el peso de los fetos en ratas con dosis tóxicas para la madre, pero no mostró efectos teratógenos.

Se vio afectado el desarrollo peri y posnatal (reducción del peso de las crías, aumento de muerte fetal, aumento en la mortalidad de las crías), junto con toxicidad materna, tras la administración intraperitoneal de tazobactam o la combinación piperacilina/tazobactam en las ratas.

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 use simultáneamente Piperacilina/Tazobactam Qilu y otros antibióticos (p. ej., aminoglucósidos), los fármacos se deben administrar por separado. La combinación de antibióticos betalactámicos y un aminoglucósido *in vitro* puede tener como resultado una importante activación del aminoglucósido

Piperacilina/Tazobactam Qilu no se debe mezclar con otros fármacos en una jeringa o botella de perfusión, ya que no se ha establecido la compatibilidad.

Piperacilina/Tazobactam Qilu no se debe usar en soluciones que solo contengan bicarbonato sódico dada su inestabilidad química.

Piperacilina/Tazobactam Qilu no es compatible con la solución de lactato sódico compuesta, la solución de Ringer acetato, la solución de Ringer acetato/malato y la solución de Hartmann.

Piperacilina/Tazobactam Qilu no se debe añadir a productos hemoderivados ni a hidrolizados de albúmina.

6.3 Periodo de validez

2 años

Solución reconstituida en vial

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante un máximo de 48 horas, si se conserva en nevera a 2-8 °C, y durante 5 horas, si se conserva a 20-25 °C, cuando se reconstituye con uno de los disolventes compatibles para reconstitución (ver sección 6.6).

Solución diluida para perfusión

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante un máximo de 48 horas, si se conserva en nevera a 2-8 °C, y durante 6 horas, si se conserva a 20-25 °C, cuando se reconstituye con uno de los disolventes compatibles para dilución al volumen de dilución sugerido (ver sección 6.6).

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa de inmediato, los tiempos y las condiciones de conservación previas a su uso son responsabilidad del usuario y no deben superar las 24 horas a 2-8 °C, a menos que la reconstitución/dilución (etc.) se haya efectuado bajo condiciones estériles controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio de 50 ml de volumen, con tapones de goma de bromobutilo y tapa combinada de aluminio y plástico.

Tamaños de envases: 1, 5, 10, 12, 25 o 50 viales en cada caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La reconstitución y la dilución del medicamento se deben efectuar en condiciones estériles. Debe efectuarse una inspección visual de la solución reconstituida/diluida para detectar posibles partículas en suspensión y cambios de color antes de su administración. La solución solo se debe emplear si es transparente y carece de partículas en suspensión.

Preparación de la solución para perfusión

El polvo contenido en cada vial se debe reconstituir con el volumen de disolvente que se muestra en la tabla siguiente con uno de los disolventes para reconstitución compatibles. La solución se debe agitar hasta su completa disolución. Con un agitado constante, la reconstitución suele completarse a los 5-10 minutos (consulte la información que se muestra a continuación para obtener más información detallada acerca de su manipulación).

Contenido del vial	Volumen de disolvente* que se debe añadir al vial	Concentración aproximada tras la reconstitución
4 g/0,5 g (4 g de piperacilina y 0,5 g de tazobactam)	20 ml	193,2 mg/ml (que contienen 171,7 mg/ml de piperacilina y 21,5 mg/ml de tazobactam)

* Disolventes compatibles para la reconstitución:

- Solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %)
- Agua para preparaciones inyectables ⁽¹⁾
- Solución para perfusión de glucosa al 5 % (50 mg/ml)

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

Las soluciones reconstituidas se deben extraer del vial con una jeringa. Si el contenido del vial se reconstituye tal como se indica, su extracción con jeringa proporcionará la cantidad declarada de piperacilina y tazobactam.

Las soluciones reconstituidas se pueden seguir diluyendo hasta alcanzar el volumen deseado (p. ej., de 50 ml a 150 ml) con uno de los disolventes compatibles siguientes:

- Solución para inyección de cloruro de sodio al 0,9 % (9 mg/ml)
- Solución para perfusión de glucosa al 5 % (50 mg/ml)
- Solución para inyección de dextrano al 6 % (60 mg/ml) en solución de cloruro de sodio al 0,9 % (9 mg/ml)

Administración conjunta con aminoglucósidos

Dada la inactivación *in vitro* del aminoglucósido por parte de los antibióticos betalactámicos, se recomienda la administración por separado de Piperacilina/Tazobactam Qilu y el aminoglucósido. Cuando esté indicado el tratamiento simultáneo con aminoglucósidos, Piperacilina/Tazobactam Qilu y el aminoglucósido se deben reconstituir y diluir por separado.

Para más información sobre incompatibilidades, ver sección 6.2.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Para un solo uso. Desechar el contenido no utilizado de la solución.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

QILU PHARMA SPAIN S.L.
Paseo de la Castellana 40,
planta 8, 28046 - Madrid,
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Julio 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/2023

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/>

