

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

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

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de Piperacilina/Tazobactam Accord Healthcare 2 g/0,25 g polvo para solución para perfusión EFG contiene 2 g de piperacilina (como piperacilina sódica) y 0,25 g de tazobactam (como tazobactam sódica).

Cada vial contiene 4,69 mmol (108 mg) de sodio.

Cada vial de Piperacilina/Tazobactam Accord Healthcare 4 g/0,5 g polvo para solución para perfusión EFG contiene 4 g de piperacilina (como piperacilina sódica) y 0,5 g de tazobactam (como tazobactam sódica).

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

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.

Polvo de color blanco o blanquecino.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Piperacilina/Tazobactam Accord Healthcare 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 adolescente

- Neumonía grave incluyendo neumonía hospitalaria y asociada al respirador
- Infecciones complicadas del tracto urinario (incluida la pielonefritis)
- Infecciones intra-abdominales 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 Accord Healthcare podrá ser utilizado en el manejo de pacientes neutropénicos con fiebre que se sospeche que se debe a una infección bacteriana.

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

## Niños de 2 a 12 años de edad

- Infecciones intra-abdominales complicadas

Piperacilina/Tazobactam Accord Healthcare 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 Accord Healthcare, 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.

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

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

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

#### Pacientes con insuficiencia hepática

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

#### Pacientes de edad avanzada

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

#### Población pediátrica (2-12 años de edad)

#### Infecciones

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

| Dosis por peso y frecuencia de tratamiento                                        | Indicación/enfermedad                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| 80 mg de piperacilina/10 mg de tazobactam por kg de peso corporal/cada 6 horas    | Niños neutropénicos con fiebre que se 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 intra-abdominales complicadas*                                             |

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

#### Pacientes con insuficiencia renal

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

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

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

#### Uso en niños menores de 2 años

No se han establecido la seguridad y la eficacia de piperacilina/tazobactam en niños de 0 a 2 años. No hay datos disponibles de ensayos clínicos controlados.

#### Duración del tratamiento

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

#### Vía de administración

Piperacilina/Tazobactam Accord Healthcare se administra por perfusión intravenosa (a lo largo de 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 otro antibacteriano penicilínico o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Antecedentes de reacciones alérgicas agudas graves a cualquier otro principio activo betalactámico (por ejemplo, cefalosporina, monobactám o carbapeném).

### 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 Accord Healthcare, se debe efectuar una cuidadosa investigación sobre reacciones previas de hipersensibilidad a las penicilinas, otros betalactámicos (por ejemplo, cefalosporina, monobactám o carbapeném) y otros alérgenos. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (reacciones anafilácticas/anafilactoides [incluyendo 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 Accord Healthcare 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 Accord Healthcare si las lesiones progresan.

La colitis pseudomembranosa inducida por antibióticos puede manifestarse por una diarrea grave y persistente, que puede resultar potencialmente mortal. La aparición de los síntomas de colitis pseudomembranosa se puede producir durante o después del tratamiento antibacteriano. En estos casos debe interrumpirse Piperacilina/Tazobactam Accord Healthcare.

El tratamiento con Piperacilina/Tazobactam Accord Healthcare 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 (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), la piperacilina/tazobactam se debe administrar con cautela en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes sometidos a hemodiálisis. Las dosis intravenosas y los intervalos de administración se deben ajustar al grado de insuficiencia de la función renal (ver sección 4.2).

En un análisis secundario en el que se utilizó información de un ensayo aleatorio con un gran número de pacientes, multicéntrico, y controlado, cuando se examinó la tasa de filtración glomerular (GFR) después de la administración de antibióticos de uso frecuente en pacientes en estado crítico, el uso de piperacilina/tazobactam se asoció con una tasa más baja de mejora de GFR reversible en comparación con otros antibióticos. Este análisis secundario concluyó que la piperacilina/tazobactam era la causa de recuperación renal tardía en estos pacientes.

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

#### Linfohistiocitosis 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 linfohistiocitosis 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 un diagnóstico de (linfohistiocitosis hemofagocítica) LHH, se debe suspender el tratamiento con piperacilina/tazobactam.

Piperacilina/Tazobactam Accord Healthcare 2 g/0,25 g polvo para solución para perfusión EFG contiene 108 mg de sodio por vial, equivalente a 5,4% de la ingesta máxima diaria de 2 mg de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Piperacilina/Tazobactam Accord Healthcare 4 g/0,5 g polvo para solución para perfusión EFG contiene 216 mg de sodio por vial, equivalente a 10,8% de la ingesta máxima diaria de 2 mg de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas bajas 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**

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 sección 6.2.

### **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).

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 glucosuria.

Diversos métodos químicos de determinación de la proteinuria pueden dar lugar a resultados falsos positivos. La determinación de la proteinuria con tiras reactivas no se ve afectada.

La prueba de Coombs directa podría ser positiva.

Las pruebas de enzimoimmunoanálisis (EIA) de *Platelia Aspergillus* de los laboratorios Bio-Rad podrían dar lugar a resultados falsos positivos en los pacientes tratados con Piperacilina/Tazobactam Accord Healthcare. Se han notificado 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 métodos que se han enumerado en pacientes tratados con Piperacilina/Tazobactam Accord Healthcare 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 Accord healthcare 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: solamente 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

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia (que afecta a 1 de cada 10 pacientes) es diarrea.

Entre las reacciones adversas más graves, la colitis pseudomembranosa y necrólisis epidérmica tóxica afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes. Las frecuencias de pancitopenia, shock anafiláctico y síndrome de Stevens-Johnson no pueden estimarse a partir de los datos disponibles actualmente.

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 | Muy frecuentes<br>≥1/10 | Frecuentes<br>≥1/1.00 a <1/10  | Poco frecuentes<br>≥1/1.000 a <1/1.00 | Raras<br>(≥1/10.000 a <1/1.000) | Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) |
|-----------------------------|-------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones |                         | Infección por <i>Cándida</i> * |                                       | Colitis pseudomembranosa        |                                                                               |

| <b>Clase de órganos y sistemas</b>                          | <b>Muy frecuentes<br/>≥1/10</b> | <b>Frecuentes<br/>≥1/1.00 a &lt;1/10</b>                    | <b>Poco frecuentes<br/>≥1/1.000 a &lt;1/1.00</b> | <b>Raras<br/>(≥1/10.000 a &lt;1/1.000)</b> | <b>Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</b>                           |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>      |                                 | Trombocitopenia, anaemia*                                   | Leucopenia                                       | Agranulocitosis                            | Pancitopenia*, neutropenia, anemia hemolítica*, eosinofilia*, trombocitosis*                                   |
| <b>Trastornos del sistema inmunológico</b>                  |                                 |                                                             |                                                  |                                            | Reacción anafilactoide*, reacción anafiláctica*, shock anafilactoide*, shock anafiláctico*, hipersensibilidad* |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>         |                                 |                                                             | Hipopotasemia                                    |                                            |                                                                                                                |
| <b>Trastornos psiquiátricos</b>                             |                                 | Insomnio                                                    |                                                  |                                            | Delirio*                                                                                                       |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                      |                                 | Cefalea                                                     | Convulsiones*                                    |                                            |                                                                                                                |
| <b>Trastornos vasculares</b>                                |                                 |                                                             | Hipotensión, tromboflebitis, flebitis, sofocos   |                                            |                                                                                                                |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b> |                                 |                                                             |                                                  | Epistaxis                                  | Pneumonía eosinofílica                                                                                         |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                        | Diarrea                         | Dolor abdominal, vómitos, náuseas, estreñimiento, dispepsia |                                                  | Estomatitis                                |                                                                                                                |
| <b>Trastornos hepatobiliares</b>                            |                                 |                                                             |                                                  |                                            | Hepatitis*, ictericia                                                                                          |

| <b>Clase de órganos y sistemas</b>                                       | <b>Muy frecuentes<br/>≥1/10</b> | <b>Frecuentes<br/>≥1/1.00 a &lt;1/10</b>  | <b>Poco frecuentes<br/>≥1/1.000 a &lt;1/1.00</b>        | <b>Raras<br/>(≥1/10.000 a &lt;1/1.000)</b> | <b>Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</b>                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>                     |                                 | Erupción, prurito                         | Eritema multiforme*, urticaria, erupción maculo-papular | Necrólisis epidérmica tóxica*              | Síndrome de Stevens-Johnson*, dermatitis exfoliativa, reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)*, pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)*, dermatitis bullosa, púrpura |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>            |                                 |                                           | artralgia, mialgia                                      |                                            |                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>                                    |                                 |                                           |                                                         |                                            | insuficiencia renal, nefritis tubulointersticial*                                                                                                                                                            |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> |                                 | fiebre, reacción en el lugar de inyección | escalofríos                                             |                                            |                                                                                                                                                                                                              |

| Clase de órganos y sistemas          | Muy frecuentes<br>$\geq 1/10$ | Frecuentes<br>$\geq 1/1.00$ a $< 1/10$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Poco frecuentes<br>$\geq 1/1.000$ a $< 1/1.00$                                                                | Raras<br>( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ ) | Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)  |
|--------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Exploraciones complementarias</b> |                               | Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, disminución de las proteínas totales, disminución de la albúmina en sangre, prueba de Coombs directa positiva, aumento de la creatinina en sangre, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la urea en sangre, prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada | Disminución de glucosa en sangre, aumento de la bilirrubina en sangre, prolongación del tiempo de protrombina |                                            | Prolongación del tiempo de hemorragia, aumento de la gamma glutamiltransferasa |

\* Reacciones adversas identificadas durante la postcomercialización.

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

#### Efectos de clase de los antibióticos betalactámicos

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

## 4.9. Sobredosis

### Síntomas

Se han notificado casos de sobredosis post-comercialización con piperacilina/tazobactam. La mayoría de las reacciones adversas presentadas, como náuseas, vómitos y diarrea, también se han notificado con la

dosis habitual recomendada. Los pacientes pueden presentar excitabilidad neuromuscular o convulsiones si se administran por vía intravenosa dosis más altas de las recomendadas (especialmente en presencia de insuficiencia renal).

### **Tratamiento**

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

Deberá administrarse el tratamiento de soporte y sintomático acorde con el estado clínico del paciente.

Las concentraciones excesivas de piperacilina o tazobactam en sangre, se pueden reducir mediante hemodiálisis (ver sección 4.4).

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

## 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico; antibacterianos beta-lactámicos, penicilinas; combinaciones de penicilinas, incluidos los inhibidores de beta-lactamasa;  
Código ATC: J01C R05

### Mecanismo de acción

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

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

### Relación farmacocinética / farmacodinámica

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

### Mecanismo de resistencia

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

- Inactivación del componente piperacilina por aquellas betalactamasas que no son inhibidas por el tazobactam: beta-lactamasas de las clases moleculares B, C y D. Además, el tazobactam no confiere protección contra las beta-lactamasas de amplio espectro (ESBLs) de los grupos enzimáticos de las clases moleculares A y D.
- Alteración de las proteínas de unión a la penicilina (PBPs), lo que produce una reducción de la afinidad de piperacilina por la diana molecular de la bacteria.

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

### Valores críticos de las pruebas de sensibilidad

Los criterios interpretativos de la CMI (concentración mínima inhibitoria) para las pruebas de sensibilidad han sido establecidos por el Comité Antibiogramas (EUCAST) para piperacilina/tazobactam y se enumeran aquí:

<[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)>

## Sensibilidad

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar para determinadas especies a lo largo del tiempo y según el área geográfica, por lo que es deseable disponer de información local sobre resistencia, especialmente para el tratamiento de infecciones graves. Se debe solicitar 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.

| <b>Grupos de especies de interés en función de la sensibilidad a piperacilina/tazobactam</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ESPECIES FRECUENTEMENTE SENSIBLES</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <u>Microorganismos aerobios Gram-positivos</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> (sólo aislados sensibles a ampicilina o penicilina)<br><i>Listeria monocytogenes</i><br><i>Staphylococcus aureus</i> (sólo aislados sensibles a la meticilina)<br><i>Staphylococcus</i> spp., coagulasa negativos (sólo aislados sensibles a la meticilina)<br><i>Streptococcus agalactiae</i> (estreptococos del Grupo B) <sup>†</sup><br><i>Streptococcus pyogenes</i> (estreptococos del Grupo A) <sup>†</sup> |
| <u>Microorganismos aerobios Gram-negativos</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Citrobacter koseri</i><br><i>Haemophilus influenzae</i><br><i>Moraxella catarrhalis</i><br><i>Proteus mirabilis</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <u>Microorganismos anaerobios Gram-positivos</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Clostridium</i> spp.<br><i>Eubacterium</i> spp.<br>Cocos anaerobios Gram-positivos <sup>††</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <u>Microorganismos anaerobios Gram-negativos</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Grupo de <i>Bacteroides fragilis</i><br><i>Fusobacterium</i> spp.<br><i>Porphyromonas</i> spp.<br><i>Prevotella</i> spp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>ESPECIES EN LAS QUE LA RESISTENCIA ADQUIRIDA PUEDE SER UN PROBLEMA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <u>Microorganismos aerobios Gram-positivos</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Enterococcus faecium</i><br><i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>†</sup><br><i>Streptococcus</i> grupo viridans <sup>†</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <u>Microorganismos aerobios Gram-negativos</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Acinetobacter baumannii</i><br><i>Citrobacter freundii</i><br><i>Enterobacter</i> spp.<br><i>Escherichia coli</i><br><i>Klebsiella pneumoniae</i><br><i>Morganella morganii</i><br><i>Proteus vulgaris</i><br><i>Providencia</i> spp.<br><i>Pseudomonas aeruginosa</i><br><i>Serratia</i> spp.                                                                                                                                              |
| <b>MICROORGANISMOS CON RESISTENCIA INHERENTE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

#### Microorganismos aerobios Gram-positivos

*Corynebacterium jeikeium*

#### Microorganismos aerobios Gram-negativos

*Burkholderia cepacia*

*Legionella* spp.

*Ochrobactrum anthropi*

*Stenotrophomonas maltophilia*

#### Otros microorganismos

*Chlamydophila pneumoniae*

*Mycoplasma pneumoniae*

<sup>†</sup> Los estreptococos no son bacterias productoras de beta-lactamasas; la resistencia en estos organismos se debe a alteraciones en las proteínas de unión a penicilina (PBP) y, por lo tanto, los aislados sensibles son sensibles a piperacilina sola. No se ha notificado resistencia a la penicilina en *S. pyogenes*.

<sup>††</sup> Incluyendo *Anaerococcus*, *Finegoldia*, *Parvimonas*, *Peptoniphilus* y *Peptostreptococcus* spp.

### **Ensayo Merino (bacteriemias debidas a productores de BLEE)**

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

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

Los resultados fueron consistentes con un análisis de la 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 unilateral del 97,5%, -  $\infty$  al 12,8%];  $p=0,76$  para no inferioridad).

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

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

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### **Absorción**

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

### **Distribución**

Tanto 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.

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

El desarrollo peri/postnatal se vio alterado (disminución del peso fetal, aumento de la mortalidad de las crías, aumento de nacidos muertos) junto con aparición de toxicidad materna tras la administración intraperitoneal de tazobactam o la combinación piperacilina/tazobactam en la rata.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Ninguno

### **6.2. Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en el epígrafe 6.6.

Siempre que se utilice Piperacilina/Tazobactam Accord Healthcare 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 Accord Healthcare 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 Accord Healthcare no debe utilizarse con soluciones que solamente contengan bicarbonato sódico.

Piperacilina/Tazobactam no es compatible con la solución de Ringer lactato.

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

### 6.3. Periodo de validez

Piperacillin/Tazobactam Accord Healthcare 2 g/0,25 g:

1 año

Piperacillin/Tazobactam Accord Healthcare 4 g/0,5 g:

2 años

Las soluciones reconstituidas y/o diluidas se tiene que utilizar inmediatamente.

Desde el punto de vista microbiológico, las soluciones reconstituidas y diluidas se deben utilizar inmediatamente. Si no se usan de inmediato, las condiciones y tiempos en uso serán responsabilidad del usuario.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Piperacilina/Tazobactam Accord Healthcare 2g/ 0,25g

Vial de vidrio tipo II de 20 ml con tapón con tapón de goma de bromobutilo y sello flip-off de aluminio/plástico

Tamaños de envase: 1, 10 o 50 viales

Piperacilina/Tazobactam Accord Healthcare 4g/ 0,5g

Vial de vidrio tipo II de 50 ml con tapón de goma de bromobutilo y sello flip-off de aluminio/plástico

Tamaños de envase: 1, 10 o 50 viales

### 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

#### Vía intravenosa

Para favorecer la reconstitución del vial, invertirlo y agitarlo para desprender el polvo adherido a las paredes. Añadir el disolvente y agitar hasta completa disolución.

Debe reconstituirse cada vial con el volumen de disolvente que se muestra en la tabla siguiente, mediante el uso de uno de los disolventes compatibles para reconstitución. Agitar con movimientos rotatorios hasta que se disuelva. Si se agita de manera constante, se suele reconstituir en un plazo 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                                            |
| 4 g / 0,5 g (4 g de piperacilina y 0,5 g de tazobactam)   | 20 ml                                            |

**\* Disolventes compatibles para reconstitución:**

- \* Agua estéril para preparaciones inyectables <sup>(1)</sup>.
  - \* Suero fisiológico (cloruro sódico al 0,9% en agua).
- <sup>(1)</sup> El volumen máximo recomendado de agua estéril para preparaciones inyectables por dosis es de 50 ml.

Las soluciones reconstituidas se deben extraer del vial con una jeringa. Después de la reconstitución del modo indicado, el contenido del vial extraído con una jeringa proporcionará la cantidad nominal de piperacilina y tazobactam.

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

- \* Agua estéril para inyección.
- \* Solución fisiológica (cloruro sódico al 0,9% en agua).

Para las 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 únicamente. Desechar cualquier solución no utilizada.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center. Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est, 6ª planta.  
08039, Barcelona (España)

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

Piperacilina/Tazobactam Accord Healthcare 2 g/0,25 g polvo para solución para perfusión EFG. N.R. 89.486

Piperacilina/Tazobactam Accord Healthcare 4 g/0,5 g polvo para solución para perfusión EFG. N.R. 89.485

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

Julio 2024

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2024

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