

**SANDOZ****FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****PIRACISAN 4,5 g**

Liofilizado para solución inyectable

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Piracisan 4,5 g
PIPERACILINA + TAZOBACTAM
Liofilizado para solución inyectable

Producto Bioequivalente

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Piperacilina + Tazobactam, 4 g / 0,5 g:

Cada frasco contiene piperacilina (como sal sódica) equivalente a 4 g y tazobactam (como sal sódica) equivalente a 0,5 g.

Posterior a la reconstitución con 10 ml de solución para inyección, la solución contiene 90 mg de Piperacilina + Tazobactam.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Liofilizado para solución inyectable.

4. INFORMACIÓN CLÍNICA**4.1 Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento de infecciones polimicrobianas severas en que se sospeche presencia de microorganismos aerobios y anaerobios (intraabdominal, piel y estructura cutánea, tracto respiratorio superior e inferior, ginecología).

En combinación con un Aminoglucósido, está indicado para los casos de infecciones bacterianas en niños o adultos neutropénicos.

Infecciones intraabdominales en niños de 2 años y mayores.

4.2 Posología y método de administración**Posología**

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

Pacientes adultos y adolescentes**Infecciones**

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



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PIRACISAN 4,5 g

Liofilizado para solución inyectable

Para neumonía intrahospitalaria e infecciones bacterianas en pacientes neutropénicos, la dosis recomendada es 4 g de piperacilina / 0,5 g de tazobactam administrados cada 6 horas. Este régimen también podría ser aplicable para tratar pacientes con otras infecciones indicadas particularmente severas.

La siguiente tabla resume la frecuencia de tratamiento y la dosis recomendada para pacientes adultos y adolescentes por indicación o afección:

Frecuencia de tratamiento	Piperacilina + Tazobactam 4 g / 0,5 g
Cada 6 horas	Neumonía severa
	Adultos neutropénicos con sospecha de fiebre debido a una infección bacteriana.
Cada 8 horas	Infecciones complicadas de vías urinarias (incluyendo pielonefritis)
	Infecciones intra-abdominales complicadas
	Infecciones de piel y tejidos blandos (incluyendo infecciones por pie diabético)

Daño Renal

La dosis intravenosa se debe ajustar de acuerdo al grado de deterioro renal efectivo, del siguiente modo (todo paciente debe ser monitoreado de cerca para detectar signos de toxicidad farmacológica; la dosis del medicamento y el intervalo se deben ajustar de acuerdo a ello):

Clearance creatinina (ml/min)	Piperacilina + Tazobactam (dosis recomendada)
> 40	No se requiere ajuste de 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

Para pacientes con hemodiálisis, se debe administrar una dosis adicional de piperacilina/tazobactam 2 g/0.25 g después de cada período de diálisis, porque la hemodiálisis extrae el 30% -50% de la piperacilina en 4 horas.

Disfunción hepática

No se requiere ajuste de dosis (ver sección 5.2).

Dosificación en pacientes adultos mayores

No se requiere ajuste de dosis para ancianos con valores normales de función renal o clearance de creatinina superior a 40 ml/min.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PIRACISAN 4,5 g
Liofilizado para solución inyectable

Población pediátrica (2-12 años de edad)

Infecciones

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

Dosis según peso y frecuencia de tratamiento	Indicación / afección
80 mg piperacilina / 10 mg Tazobactam por kg peso corporal / cada 6 horas	Niños neutropénicos con sospecha de fiebre debido a infecciones bacterianas*
100 mg piperacilina / 12,5 mg Tazobactam por kg peso corporal / cada 8 horas	Infecciones intra-abdominales complicadas*

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

Daño Renal

La dosis intravenosa se debe ajustar de acuerdo al grado de deterioro renal efectivo, del siguiente modo (todo paciente debe ser monitoreado de cerca para detectar signos de toxicidad farmacológica; la dosis del medicamento y el intervalo se deben ajustar de acuerdo a ello):

Clearance creatinina (ml/min)	Piperacilina + Tazobactam (dosis recomendada)
> 50	No se requiere ajuste de dosis
≤ 50	70 mg piperacilina / 8.75 mg tazobactam / kg cada 8 horas.

Para niños con hemodiálisis, se debe administrar una dosis adicional de 40 mg de piperacilina / 5 mg de tazobactam / kg después de cada período de diálisis.

Uso en niños menores de 2 años

La seguridad y eficacia de Piperacilina + Tazobactam no han sido establecidas en niños de 0 a 2 años de edad.

No se dispone de datos provenientes de estudios clínicos controlados.

Duración del tratamiento

La duración habitual del tratamiento en la mayoría de las indicaciones está en el rango de 5 - 14 días. Sin embargo, la duración del tratamiento se debería guiar por la gravedad de la infección, el patógeno(s) y la evolución clínica y bacteriológica del paciente.

Método de administración

Piperacilina + Tazobactam 4 g/0,5 g se administra por perfusión intravenosa (durante 30 minutos).

Para instrucciones sobre la reconstitución del producto previo a la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los ingredientes activos o algún otro agente antibacteriano con penicilina. Antecedentes de reacción alérgica aguda severa a cualquier otro ingrediente activo beta-lactámico (ejemplo, cefalosporinas, monobactam o carbapenem).

4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso

La selección de piperacilina + tazobactam para tratar a un paciente en particular debería considerar la utilidad de emplear una penicilina semisintética de amplio espectro, en base a factores tales como la gravedad de la infección y la prevalencia de resistencia a otros agentes antibacterianos adecuados.

Antes de iniciar la terapia con Piperacilina + Tazobactam, se debe efectuar una indagación cuidadosa respecto a reacciones de hipersensibilidad previa a penicilinas, otros agentes beta-lactámicos (por ejemplo, cefalosporinas, monobactam o carbapenem) y otros alérgenos. Se han informado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente fatales (anafilácticas/anafilactoideas [incluyendo shock]) en pacientes que reciben terapia con penicilina, incluyendo piperacilina / tazobactam. Estas reacciones ocurren con mayor probabilidad en personas con antecedentes de sensibilidad a alérgenos múltiples. Las reacciones de hipersensibilidad graves requieren la discontinuación del antibiótico y podrían requerir la administración de adrenalina u otras medidas de emergencia.

La combinación de piperacilina+ tazobactam puede causar reacciones adversas cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos y pustulosis exantematosa generalizada aguda (ver sección 4.8). Si los pacientes desarrollan urticaria cutánea deben ser monitoreados estrechamente y debe discontinuarse la piperacilina/tazobactam si progresan las lesiones.

Linfocitosis hemofagocítica (HLH)

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

Podría manifestarse colitis pseudomembranosa inducida por antibióticos a través de una diarrea severa y persistente que podría ser de riesgo vital. Podría ocurrir la aparición de síntomas de colitis pseudomembranosa durante o después del tratamiento antibacteriano. En estos casos, Piperacilina + Tazobactam debe ser discontinuado.

La terapia con Piperacilina + Tazobactam podría derivar en la aparición de organismos resistentes, los cuales podrían causar una infección mayor.

Han ocurrido manifestaciones hemorrágicas en algunos pacientes que reciben antibióticos beta-lactámicos. Estas reacciones han sido asociadas algunas veces a anomalías en pruebas de coagulación, por ejemplo, el tiempo de coagulación, agregación plaquetaria y tiempo de protrombina, y ocurren con mayor probabilidad en pacientes con insuficiencia renal. Si ocurren manifestaciones hemorrágicas, el antibiótico debe ser discontinuado y se debe aplicar una terapia adecuada.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PIRACISAN 4,5 g

Liofilizado para solución inyectable

Puede ocurrir leucopenia y neutropenia, especialmente durante una terapia prolongada; en consecuencia, se debe realizar una evaluación periódica de la función hematopoyética.

Al igual que con el tratamiento con otras penicilinas, se podrían presentar complicaciones neurológicas en la forma de convulsiones con la administración de dosis elevadas, especialmente en pacientes con deterioro de la función renal.

Podría ocurrir hipocalcemia en pacientes con reservas bajas de potasio o aquellos que reciben medicamentos concomitantes que podrían reducir los niveles de potasio; en dichos pacientes podría ser recomendable efectuar determinaciones periódicas de electrolitos.

Insuficiencia renal

Debido a su posible nefrotoxicidad (ver sección 4.8), piperacilina / tazobactam se debe usar con cuidado en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes en hemodiálisis. Dosis intravenosas y los intervalos de administración deben ajustarse al grado de deterioro de la función renal (ver sección 4.2).

En un análisis secundario con los datos de un gran ensayo multicéntrico, aleatorizado controlado, cuando la tasa de filtración glomerular (TFG) fue examinada después de la administración de antibióticos de uso frecuente en pacientes críticamente enfermos, el uso de piperacilina / tazobactam fue asociado con una menor tasa de mejora de la TFG reversible comparado con los otros antibióticos. Este análisis secundario concluyó que la piperacilina / tazobactam fue una causa de retraso en la recuperación renal en estos pacientes.

El uso combinado de piperacilina / tazobactam y vancomicina puede estar asociado con una mayor incidencia de lesión renal aguda (ver sección 4.5).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Relajantes musculares no despolarizantes

La piperacilina, al usarse simultáneamente con vecuronio, ha sido implicada en la prolongación del bloqueo neuromuscular del vecuronio. Debido a sus mecanismos de acción similares, se espera que el bloqueo neuromuscular producido por alguno de los relajantes musculares no despolarizantes se podría prolongar en presencia de piperacilina.

Anticoagulantes orales

Durante la administración simultánea de heparina, anticoagulantes orales y otras sustancias que podrían afectar el sistema de coagulación sanguínea, incluyendo función de trombocitos, se deben realizar pruebas de coagulación adecuadas con mayor frecuencia y monitoreadas con regularidad.

Metotrexato

Piperacilina podría reducir la excreción de metotrexato; en consecuencia, los niveles séricos de metotrexato deben ser monitoreados en pacientes para evitar toxicidad farmacológica.

Probenecid

Al igual que con otras penicilinas, la administración simultánea de probenecid y piperacilina / tazobactam produce una prolongación de la vida media y un menor clearance renal para piperacilina y tazobactam; sin embargo, las concentraciones plasmáticas máximas de ambas sustancias no son afectadas.

Aminoglucósidos

Piperacilina, ya sea sola o con tazobactam, no modificó significativamente la farmacocinética de tobramicina en personas con función renal normal y con deterioro renal leve o moderado. La farmacocinética de piperacilina, tazobactam y el metabolito M1 tampoco se modificaron significativamente por la administración de tobramicina.

La inactivación de tobramicina y gentamicina por la piperacilina ha sido demostrada en pacientes con daño renal severo.

Para información relacionada con la administración de piperacilina / tazobactam con aminoglucósidos, consultar la sección 6.2 y 6.6.

Vancomicina

Estudios han detectado una mayor incidencia de lesión renal aguda en pacientes concomitantemente administrados piperacilina / tazobactam y vancomicina en comparación con vancomicina sola (ver sección 4.4). Algunos de estos estudios han reportado que la interacción es dependiente de la dosis de vancomicina.

No se han observado interacciones farmacocinéticas entre piperacilina / tazobactam y vancomicina.

Efectos en pruebas de laboratorio

Los métodos no enzimáticos para medir glucosa urinaria podrían llevar a resultados falsos positivos, al igual que con otras penicilinas. Por lo tanto, se requiere una medición de glucosa urinaria enzimática bajo terapia con Piperacilina + Tazobactam.

Diversos métodos químicos de medición de proteínas en la orina podrían llevar a resultados falsos positivos. La medición de proteínas con tiras reactivas no es afectada.

La prueba Coombs directa podría ser positiva.

Las pruebas EIA para *Platelia Aspergillus* de Bio-Rad Laboratories podrían llevar a resultados falsos positivos para pacientes que reciben Piperacilina + Tazobactam. Se han informado reacciones cruzadas con polisacáridos y polifuranosas no *Aspergillus* con la prueba EIA para *Platelia Aspergillus* de Bio-Rad Laboratories.

Los resultados de pruebas positivas para los ensayos antes mencionados en pacientes que reciben Piperacilina + Tazobactam debieran ser confirmados por otros métodos diagnósticos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**Embarazo**

La cantidad de datos sobre el uso de Piperacilina + Tazobactam en mujeres embarazadas es limitada o nula.

Estudios en animales han mostrado toxicidad del desarrollo, pero sin evidencia de teratogenicidad, a dosis que son tóxicas para la madre (ver sección 5.3). Piperacilina y tazobactam cruzan la placenta. Piperacilina / tazobactam sólo se deben utilizar durante el embarazo si está claramente indicado, es decir, solamente si el beneficio esperado es superior a los posibles riesgos para la madre y el feto.

Lactancia

Piperacilina es excretada en bajas concentraciones en la leche materna; las concentraciones de tazobactam en la leche materna no han sido estudiadas. Las mujeres en periodo de lactancia deben ser tratadas solamente si el beneficio esperado supera a los posibles riesgos para la madre y el hijo.

Fertilidad

Un estudio de fertilidad en ratas no mostró efectos en la fertilidad y el apareamiento después de la administración intraperitoneal de tazobactam o la asociación piperacilina / tazobactam (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducción y uso de maquinarias.

4.8 Efectos indeseables

El evento adverso más frecuentemente reportado es diarrea (que ocurre en 1 paciente de cada 10).

Entre las reacciones adversas más graves se encuentra la colitis pseudomembranosa y la necrólisis epidérmica tóxica, que ocurre en 1 de cada 10 pacientes en 10.000. La frecuencia de pancitopenia, shock anafiláctico y síndrome de Stevens-Johnson no puede ser estimada a partir de los datos actualmente disponibles.

Las siguientes reacciones adversas se listan por clase de órgano sistémico y por el término de preferencia de MedDRA. Dentro de cada agrupación de frecuencia se presentan los efectos no deseados en orden descendente de gravedad.

Muy frecuente	($\geq 1/10$)
Frecuente	($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Poco frecuente	($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)
Rara	($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)
Muy rara	($< 1/10,000$)
Desconocido	(no puede ser estimado a partir de los datos disponibles)

Infecciones e infestaciones

<i>Frecuente:</i>	Infección por Cándida *
<i>Rara:</i>	Colitis Pseudomembranosa

Trastornos de la sangre y sistema linfático

<i>Frecuente:</i>	Trombocitopenia, anemia*
<i>Poco frecuente:</i>	Leucopenia
<i>Rara:</i>	Agranulocitosis
<i>Desconocido:</i>	Pancitopenia*, neutropenia, anemia hemolítica*, trombocitosis*, eosinofilia*

Trastornos del sistema inmunológico

<i>Desconocido:</i>	Reacción anafilactoide*, reacción anafiláctica*, shock anafilactoide*, shock anafiláctico*, hipersensibilidad*
---------------------	--

Trastornos del metabolismo y nutrición



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PIRACISAN 4,5 g

Liofilizado para solución inyectable

Poco frecuente: Hipocalcemia

Trastornos Psiquiátricos

Frecuente: insomnio

Desconocido: Delirium*

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: Dolor de cabeza

Poco Frecuente: Convulsiones*

Trastornos vasculares

Poco frecuente: Hipotensión, tromboflebitis, flebitis, rubor

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Raro: Epistaxis

Desconocido: Neumonía eosinofílica

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuente: Diarrea

Frecuente: Dolor abdominal, vómitos, náusea, estreñimiento, dispepsia

Rara: Estomatitis

Trastornos hepatobiliares

Desconocido: Hepatitis*, ictericia

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Frecuente: Rash, prurito

Poco frecuente: Eritema multiforme*, urticaria, rash máculo-papular*

Rara: Necrólisis epidérmica tóxica *

Desconocido: Síndrome de Stevens-Johnson *, dermatitis exfoliativa, reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)*, pustulosis exantematosa aguda generalizada (AGEP)*, dermatitis bulosa

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo

Poco frecuente: Artralgia, mialgia

Trastornos renales y urinarios

Desconocido: Insuficiencia renal, nefritis túbulo-intersticial *

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración

Frecuente: Pirexia, reacción en el lugar de la inyección

Poco frecuente: Escalofríos

Investigaciones

Frecuente: Aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la alanina aminotransferasa, disminución de proteínas totales, disminución de albúmina sanguínea, test de Coombs directo positiva, aumento de creatinina sanguínea, aumento de alcalina fosfatasa en sangre, aumento de urea en sanguínea, prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado.

Poco frecuentes: disminución de la glucosa sanguínea, aumento de la bilirrubina sanguínea, prolongación del tiempo de protrombina

Desconocido: tiempo de sangrado prolongado, aumento de la gammaglutamiltransferasa

**SANDOZ****FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****PIRACISAN 4,5 g**

Liofilizado para solución inyectable

*ADR identificado post-comercialización

La terapia con piperacilina se ha asociado con un aumento en la incidencia de fiebre y urticaria en pacientes con fibrosis quística.

Efecto de clase de antibiótico betalactámico

Los antibióticos betalactámicos, incluida la piperacilina tazobactam, pueden provocar manifestaciones de encefalopatía y convulsiones.

4.9 Sobredosis

Síntomas

Han existido informes post comercialización de sobredosis con piperacilina + tazobactam. La mayoría de los eventos experimentados, incluyendo náuseas, vómitos y diarrea, también han sido informados con la dosis recomendada habitual. Los pacientes pueden experimentar excitabilidad neuromuscular o convulsiones al administrar por vía intravenosa dosis mayores a las recomendadas (especialmente en presencia de insuficiencia renal).

Tratamiento

En el caso de sobredosis, el tratamiento con piperacilina + tazobactam debe ser discontinuado. No se conoce un antídoto específico.

El tratamiento debe ser de soporte y sintomático de acuerdo a la manifestación clínica del paciente.

Las concentraciones séricas excesivas de piperacilina o tazobactam se pueden reducir por hemodiálisis (ver sección 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo fármaco-terapéutico: Antibacterianos para uso sistémico, Asociaciones de penicilinas incluyendo inhibidores beta-lactámicos; código ATC: J01C R05.

Mecanismo de acción

La piperacilina, una penicilina semisintética de amplio espectro, ejerce actividad bactericida al inhibir la síntesis de la pared celular y el tabique.

Tazobactam, un beta-lactámico estructuralmente relacionado con las penicilinas, es un inhibidor de muchas beta-lactamasas, que habitualmente causan resistencia a penicilinas y cefalosporinas, pero no inhibe las enzimas AmpC o metalo-beta-lactamasas. Tazobactam amplía el espectro antibiótico de piperacilina para incluir muchas bacterias productoras de beta lactamasas que han adquirido resistencia a piperacilina sola.

Relación farmacocinética / farmacodinámica

El tiempo mayor a la concentración inhibitoria mínima (T>MIC) se considera el principal determinante farmacodinámico de eficacia para piperacilina.

Mecanismo de resistencia

Los 2 mecanismos principales de resistencia a piperacilina / tazobactam son:

- Inactivación del componente de piperacilina por aquellas beta lactamasas que no son inhibidas por tazobactam: beta lactamasas de la clase molecular B, C y D. Además, tazobactam no brinda protección contra beta lactamasas de espectro ampliado (ESBLs) en los grupos de enzimas de clase molecular A y D.
- Alteración de proteínas de unión a penicilinas (PBPs), que se traduce en la reducción de la afinidad de piperacilina por el blanco molecular en bacterias.

En forma adicional, alteraciones en la permeabilidad de la membrana bacteriana, así como la expresión de bombas de eflujo por fármacos múltiples, podría causar o contribuir a la resistencia bacteriana a piperacilina/tazobactam, especialmente en bacterias Gram-negativas.

Puntos de corte

Puntos de corte clínicos de la CMI según EUCAST y difusión por disco para piperacilina + tazobactam (2018-01-01, v 08):

Patógeno	Punto de Corte CMI (mg/L)	
	S ≤	R >
Enterobacteriaceae	8 ¹	16 ¹
<i>Pseudomonas</i> spp. ²	16 ¹	16 ¹
<i>Acinetobacter</i> spp.	EI	EI
<i>Staphylococcus</i> spp.	Nota ^{3,4}	Nota ^{3,4}
<i>Enterococcus</i> spp. ⁵	Nota ⁵	Nota ⁵
Streptococcus groups A, B, C and G ⁶	Nota ⁷	Nota ⁷
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Nota ^{8,9}	Nota ^{8,9}
Viridans group streptococci	Nota ¹⁰	Nota ¹⁰
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹¹	Nota ¹²	Nota ¹²
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Nota ¹²	Nota ¹²
Gram-positive anaerobes except <i>Clostridium difficile</i>	8 ¹	16 ¹
Gram-negative anaerobes	8 ¹	16 ¹
PK/PD (No asociado a especies)	4 ₁	16 ¹

1. Para propósitos de prueba de susceptibilidad, la concentración tazobactam se fija a 4 mg /L.
2. Los puntos de corte se basan en la terapia de dosis alta (4 g x 4, con o sin tazobactam).
3. La mayoría de los estafilococos son productores de penicilinasa, lo que los hace



PIRACISAN 4,5 g

Liofilizado para solución inyectable

resistentes a la bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina, ampicilina, amoxicilina, piperacilina y ticarcilina. Cuando la prueba de susceptibilidad muestra a los estafilococos como susceptibles a bencilpenicilina y cefoxitin, estos pueden ser reportados como susceptibles a los anteriores agentes. Sin embargo, la eficacia de las formulaciones orales, particularmente fenoximetilpenicilina, es incierta. Aislados que se prueban como resistentes a la bencilpenicilina pero susceptibles a la cefoxitina son susceptibles a combinaciones de inhibidores de β -lactamasa, isoxazolilpenicilinas (oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina y flucloxacilina), nafcilina y muchas cefalosporinas. Con el excepción de la ceftarolina y el ceftobiprol, aislados resistentes a la cefoxitina son resistentes a todos los agentes betalactámicos.

4. *S. saprophyticus* sensible a la ampicilina es mecA –negativo y susceptible a ampicilina, amoxicilina y piperacilina (sin o con un inhibidor de beta-lactamasa).
5. Susceptibilidad a ampicilina, amoxicilina y piperacilina con y sin inhibidor de beta-lactamasa se puede inferir de la ampicilina.
6. Los grupos A, B, C y G de *Streptococcus* no producen betalactamasa. La adición de un inhibidor de beta-lactamasa no agregar beneficio clínico.
7. La susceptibilidad de los grupos de estreptococos A, B, C y G a las penicilinas se infieren de la susceptibilidad a la bencilpenicilina con la excepción de fenoximetilpenicilina y isoxazolilpenicilinas para el grupo B del estreptococo.
8. Los puntos de corte para penicilinas distintas de bencilpenicilina se relacionan solo a aislados sin meningitis. Aislados completamente susceptibles a bencilpenicilina (CMI ≤ 0.06 mg /L y/o susceptible por screening con disco de oxacilina) puede ser reportado como susceptible a agentes betalactámicos para el cual se detallan los puntos clínicos críticos (incluidos aquellos que indican "Nota").
9. Susceptibilidad inferida de la CMI de la ampicilina.
10. Para los aislados susceptibles a la bencilpenicilina, la susceptibilidad puede inferirse de la bencilpenicilina o ampicilina. Para aislados resistentes a la bencilpenicilina, la susceptibilidad se infiere de ampicilina.
11. Los puntos de corte se basan en la administración intravenosa.
12. La susceptibilidad se puede inferir de la amoxicilina-ácido clavulánico.

"EI" indica que no hay evidencia suficiente de que el organismo o grupo es un buen objetivo para la terapia con el agente. Un CMI con un comentario, pero sin una categorización S, I o R como acompañante puede ser reportado.

Sensibilidad

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para especies seleccionadas y la información local sobre resistencia es deseable, en particular al tratar infecciones severas. De ser necesario, se debe solicitar la asesoría de expertos cuando la prevalencia local de resistencia es tal que la utilidad del agente resulta cuestionable al menos en algunos tipos de infecciones.

Agrupaciones de especies relevantes de acuerdo a su sensibilidad a piperacilina / tazobactam

ESPECIES HABITUALMENTE SENSIBLES

Microorganismos aerobios Gram-positivos

Enterococcus faecalis

Listeria monocytogenes

Staphylococcus aureus, sensible a meticilina[±]

Especies de *Staphylococcus*, *coagulasa negativas*, sensibles a meticilina

Streptococcus pyogenes

Grupo de estreptococos B

Microorganismos aerobios Gram-negativos

Citrobacter koseri

Haemophilus influenza

Moraxella catarrhalis

Proteus mirabilis

Microorganismos anaerobios Gram-positivos

Especies de *Clostridium*

Especies de *Eubacterium*

Especies de *Peptostreptococcus*

Microorganismos anaerobios Gram-negativos

Grupo *Bacteroides fragilis*

Especies de *Fusobacterium*

Especies de *Porphyromonas*

Especies de *Prevotella*

ESPECIES EN LAS CUALES LA RESISTENCIA ADQUIRIDA PODRÍA SER UN PROBLEMA

Microorganismos aerobios Gram-positivos

Enterococcus faecium^{±,+}

Streptococcus pneumonia

Grupo *Streptococcus viridans*

Microorganismos aerobios Gram-negativos

Acinetobacter baumannii[±]

Burkholderia cepacia

Citrobacter freundii

Especies de *Enterobacter*

Escherichia coli

Klebsiella pneumonia

Morganella morganii



<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Providencia ssp.</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia sp.</i>
ORGANISMOS INTRÍNSECAMENTE RESISTENTES
<u>Microorganismos aerobios Gram-positivos</u>
<i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Microorganismos aerobios Gram-negativos</u>
<i>Especies de Legionella</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^{+,§}
<u>Otros microorganismos</u>
<i>Chlamydomphilia pneumonia</i>
<i>Mycoplasma pneumonia</i>
[§] <i>Especies que muestran sensibilidad intermedia natural.</i>
⁺ <i>Especies en las que se ha observado tasas de resistencia elevadas (más del 50%) en una o más zonas/países/regiones dentro de la UE.</i>
[£] <i>Todos los estafilococos resistentes a metilicina son resistentes a piperacilina / tazobactam.</i>

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Las concentraciones máximas de piperacilina y tazobactam después de 4 g / 0,5 g administrados durante 30 minutos por perfusión intravenosa son 298 µg/ml y 34 µg/ml respectivamente.

Distribución

Piperacilina y tazobactam se unen aproximadamente en un 30% a proteínas plasmáticas. La unión a proteínas de piperacilina o tazobactam no es afectada por la presencia del otro compuesto. La unión a proteínas del metabolito de tazobactam es ínfima.

Piperacilina + tazobactam es ampliamente distribuido en tejidos y líquidos corporales, incluyendo la mucosa intestinal, vesícula biliar, pulmón, bilis y hueso. Las concentraciones tisulares medias son generalmente un 50 a 100% de las presentes en plasma. La distribución hacia el líquido cefalorraquídeo es baja en personas sin meninges inflamadas, al igual que con otras penicilinas.

Biotransformación

Piperacilina es metabolizada a un desetil metabolito menor microbiológicamente activo. Tazobactam es metabolizado a un metabolito único que ha resultado ser microbiológicamente inactivo.

Eliminación

Piperacilina y tazobactam son eliminados por los riñones mediante filtración glomerular y



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SANDOZ

PIRACISAN 4,5 g

Liofilizado para solución inyectable

secreción tubular.

Piperacilina es excretada rápidamente como sustancia inalterada, donde un 68% de la dosis administrada aparece en la orina. Tazobactam y su metabolito son eliminados principalmente por excreción renal, donde un 80% de la dosis administrada aparece como ingrediente inalterado y el resto como metabolito único. Piperacilina, tazobactam y desetil piperacilina también son secretados en la bilis.

Con posterioridad a dosis únicas o múltiples de piperacilina/tazobactam en personas sanas, la vida media plasmática de piperacilina y tazobactam varió de 0.7 a 1.2 horas y no fue afectada por la dosis o la duración de la perfusión. Las vidas medias de eliminación de piperacilina y tazobactam aumentan con la reducción del clearance renal.

No hay cambios significativos en la farmacocinética de piperacilina debido a tazobactam. Piperacilina parece reducir levemente el clearance de tazobactam.

Poblaciones especiales

La vida media de piperacilina y de tazobactam aumenta aproximadamente un 25% y 18% respectivamente, en pacientes con cirrosis hepática respecto a personas sanas.

La vida media de piperacilina y tazobactam aumenta con un clearance de creatinina decreciente. El aumento de la vida media es de 2 veces y 4 veces para piperacilina y tazobactam respectivamente, con un clearance de creatinina inferior a 20 ml/min, comparado con pacientes con una función renal normal.

La hemodiálisis extrae el 30% a 50% de piperacilina / tazobactam, con un 5% adicional de la dosis de tazobactam extraída como metabolito de tazobactam. La diálisis peritoneal extrae aproximadamente el 6% y 21% de las dosis de piperacilina y tazobactam respectivamente, hasta con un 18% de la dosis de tazobactam extraída como el metabolito de tazobactam.

Población pediátrica

En un análisis PK poblacional, el clearance estimado para pacientes de 9 meses a 12 años de edad fue comparable al de adultos, con un valor de media poblacional (SE) de 5.64 (0.34) ml/min/kg. La estimación del clearance de piperacilina es 80% de su valor para pacientes pediátricos de 2 a 9 meses de edad. La media poblacional (SE) para el volumen de distribución de piperacilina es 0.243 (0.011) l/kg y es independiente de la edad.

Pacientes adultos mayores

Las vidas medias promedio para piperacilina y tazobactam fueron 32% y 55% mayores, respectivamente, en ancianos respecto a pacientes más jóvenes. Esta diferencia se podría deber a cambios en el clearance de creatinina asociados a la edad.

Grupo étnico

No se observó diferencia en la farmacocinética de piperacilina o tazobactam entre voluntarios sanos asiáticos (n=9) y caucásicos (n=9), quienes recibieron dosis individuales de 4 g / 0,5 g.

5.3 Datos de seguridad preclínicos

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL



SANDOZ

PIRACISAN 4,5 g

liofilizado para solución inyectable

Un estudio de fertilidad y reproducción general en ratas utilizando administración intraperitoneal de tazobactam o la combinación piperacilina/tazobactam informó una reducción en el tamaño de la camada y un incremento de fetos con retardos en la osificación y variaciones de costillas, en forma simultánea a la toxicidad materna. La fertilidad de la generación F1 y el desarrollo embrionario de la generación F2 no fueron alterados.

Estudios de teratogenicidad utilizando administración intravenosa de tazobactam o la asociación piperacilina/tazobactam en ratas y ratones llevaron a leves reducciones en los pesos fetales de ratas a dosis maternas tóxicas, pero no mostraron efectos teratogénicos.

El desarrollo peri/postnatal fue alterado (menor peso de crías, aumento de crías muertas al nacer, mayor mortalidad en crías), simultáneo a toxicidad materna post administración intraperitoneal de tazobactam o la asociación piperacilina/tazobactam en ratas.

6. INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

6.1 Listado de excipientes

Ninguno.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe ser mezclado con otros productos medicinales, excepto aquellos mencionados en la sección 6.6.

Este producto no debe ser mezclado o coadministrado con ningún aminoglucósido. La mezcla de antibióticos beta-lactámicos con algún aminoglucósido in vitro puede llevar a una inactivación significativa del aminoglucósido.

Piperacilina + tazobactam no se deben mezclar con otras sustancias en una jeringa o frasco de perfusión, ya que la compatibilidad no ha sido establecida.

Piperacilina + tazobactam se debe administrar mediante un set de perfusión independiente de cualquier otro fármaco, a menos que la compatibilidad esté demostrada.

Debido a inestabilidad química, piperacilina+tazobactam no se debe utilizar en soluciones que contienen solamente bicarbonato de sodio.

La solución Ringer lactato no es compatible con piperacilina + tazobactam.

Piperacilina + tazobactam no se debe agregar a productos sanguíneos o hidrolizados de albúmina.

6.3 Vida útil

Ver empaque secundario

Posterior a reconstitución (y dilución):

La estabilidad química y física en uso ha sido demostrada durante 24 horas a 20-25°C y durante 48 horas a 2-8°C.

El producto es estable por 24 horas a no más de 25°C y 48 horas almacenado entre 2°C y 8°C, Cuando el producto es reconstituido en agua para inyectables o cloruro de sodio 0,9% o dextrosa

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL



SANDOZ

PIRACISAN 4,5 g

liofilizado para solución inyectable

5% en soluciones de cloruro de sodio 0,9%.

Así mismo se establece una estabilidad de 24 horas mantenido a no más de 25°C, cuando el producto es reconstituido en agua para inyectables o cloruro de sodio 0,9% o dextrosa 5% en solución de cloruro de sodio 0,9% y diluido en solución dextrosa 5% en solución de cloruro de sodio al 0,9% o en agua para inyectables o cloruro de sodio 0,9%

En términos microbiológicos, el producto se debe utilizar de inmediato una vez abierto.

Si no se utiliza de inmediato, los tiempos y condiciones de almacenamiento previos a su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no debieran superar las 24 horas a 2°C- 8°C, a menos que la reconstitución/dilución haya ocurrido bajo condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar a no más de 30°C

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Piperacilina +Tazobactam – liofilizado para solución inyectable – 4 g /0,5 g

Tipo de envase corresponde a estuche de cartón rotulado, debidamente sellado en frasco ampolla de 30 ml, de vidrio incoloro tipo III o frasco ampolla de 100 ml de vidrio incoloro tipo II, con tapón de goma bromobutilo y tapa de aluminio tipo flip-off, con reborde plegado, que contiene liofilizado para solución inyectable, más folleto de información al profesional en su interior.

No se comercializan todos los tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La reconstitución y la dilución se deben efectuar bajo condiciones asépticas. La solución se debe inspeccionar visualmente para detectar decoloración y material particulado antes de su administración. La solución sólo se debe usar si es transparente y está libre de partículas.

Uso intravenoso

Reconstituir cada frasco con el volumen de solvente mostrado en la siguiente tabla, usando una de las soluciones para reconstitución compatibles. Revolver hasta disolver. Al revolver en forma constante, la reconstitución ocurre generalmente dentro de 3 minutos (para detalles sobre manipulación, ver a continuación).

Contenido del frasco	Volumen de solvente*para agregar al frasco
4 g/0,5 g (4 g piperacilina y 0,5 g tazobactam)	20 ml

*Solventes compatibles para reconstitución:

- agua para inyección;
- solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) en agua para inyección;
- solución de glucosa 50 mg/ml (5 %) en agua para inyección;
- solución de glucosa 50 mg/ml (5 %) en solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%).

Las soluciones reconstituidas deben ser extraídas del frasco con jeringa. Al reconstituir según

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL



SANDOZ

PIRACISAN 4,5 g

liofilizado para solución inyectable

lo indicado, el contenido del frasco extraído con jeringa proporcionará la cantidad señalada de piperacilina y tazobactam.

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

- solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) en agua para inyección;
- solución de dextrosa 50 mg/ml (5 %) en agua para inyección;
- solución de dextrano (grado 40) 60 mg/ml (6%) en solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%).

Ver sección 6.2 para incompatibilidades.

Cualquier producto no utilizado o material residual debe ser eliminado de acuerdo con la normativa local.

Sólo para uso único. Desechar cualquier solución no utilizada.
Mantener fuera del alcance y vista de los niños

Res.11244 3/5/2022