

Piperacilina (sódica)/Tazobactam (sódico) 4/0,5g Polvo Liofilizado para Solución Inyectable o Infusión

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento.

Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico o químico farmacéutico. Guarde este folleto puede necesitar leerlo nuevamente.

Principios Activos:

Piperacilina sódica, Tazobactam sódico

Clasificación Terapéutica:

Piperacilina sódica: Antiinfecciosos, Antibacteriano, penicilina

Tazobactam sódico: Inhibidor de betalactamasas

COMPOSICIÓN:

Cada frasco-ampolla de la reformulación de piperacilina/tazobactam contiene un total de 2,79 mEq (64 mg) de sodio por gramo de piperacilina.

Frasco-ampolla de 4,5 g: Cada frasco ampolla monodosis contiene piperacilina sódica equivalente a 4 g de piperacilina y tazobactam sódico equivalente a 0,5 g de tazobactam.

El producto también contiene 1 mg de edetato disódico (dihidrato) (EDTA) por frasco ampolla.

INDICACIONES:

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

USOS:

Adultos

- Infecciones del tracto respiratorio superior e inferior
- Infecciones urinarias
- Infecciones intra-abdominales

- Infecciones de piel y estructuras cutáneas.
- Septicemia bacteriana
- Infecciones ginecológicas tales como endometritis post-parto y enfermedad inflamatoria pélvica.
- Infecciones neutropénicas febriles en combinación con un aminoglucósido
- Infecciones óseas y articulares
- Infecciones polimicrobianas (aerobios y anaerobios grampositivos y gramnegativos)

Niños

- Infecciones neutropénicas febriles en pacientes pediátricos en combinación con un aminoglucósido
- Infecciones intra-abdominales en niños de 2 años o mayores

En infecciones serias, el tratamiento empírico con piperacilina/tazobactam puede iniciarse antes de conocerse los resultados de las pruebas de susceptibilidad.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a alguno de los antibióticos betalactámicos (penicilinas y cefalosporinas) o a los inhibidores betalactámicos.

ADVERTENCIAS:

Antes de iniciar el tratamiento con piperacilina/tazobactam, es necesario efectuar un interrogatorio minucioso de reacciones previas de hipersensibilidad a las penicilinas, cefalosporinas y otros alergenicos. Se han registrado casos de reacciones serias de hipersensibilidad (anafilácticas/anafilactoideas [incluso shock]) y hasta fatales, en pacientes tratados con penicilinas, entre ellas, piperacilina/tazobactam.

Es más probable que estas reacciones se produzcan en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a múltiples alergenicos. Las reacciones serias de hipersensibilidad requieren la suspensión del antibiótico y podrán requerir administración de epinefrina y otras medidas de urgencia.

La colitis pseudomembranosa inducida por antibióticos puede manifestarse por diarrea severa y persistente que puede llegar a representar un riesgo para la vida. Los síntomas de la colitis pseudomembranosa pueden aparecer durante o después del tratamiento antibacteriano.

PRECAUCIONES:

Se han observado manifestaciones hemorrágicas en algunos pacientes tratados con antibióticos betalactámicos. En algunos casos estas reacciones estuvieron asociadas con anormalidades detectadas en las pruebas de coagulación, tales como tiempo de coagulación, agregación plaquetaria y tiempo de protrombina, y es más probable que se manifiesten en pacientes con insuficiencia renal. En presencia de manifestaciones hemorrágicas, se deberá suspender la administración del antibiótico e instituir el tratamiento adecuado.

*Este producto contiene 2,79 mEq (64 mg) de sodio por gramo de piperacilina que puede aumentar la ingesta sódica total del paciente. Debido a la posibilidad de una hipopotasemia, se recomienda realizar determinaciones periódicas de electrolitos en pacientes con bajas reservas de potasio o en pacientes tratados con medicaciones concomitantes que puedan reducir los niveles de potasio.

Puede producirse leucopenia y neutropenia, especialmente durante el tratamiento prolongado; por lo tanto, deberán realizarse evaluaciones periódicas de la función hematopoyética.

- Empleo en pacientes con disfunción renal

En pacientes con insuficiencia renal o hemodializados, deberá ajustarse la dosis endovenosa según el grado de la disfunción renal

EMBARAZO:

Los estudios llevados a cabo en ratones y ratas no demostraron efectos embriotóxicos o teratogénicos debido a la combinación de piperacilina-tazobactam. No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con la combinación de piperacilina/tazobactam o con piperacilina o tazobactam por separado en mujeres embarazadas. Tanto la piperacilina como el tazobactam atraviesan la placenta. Este producto deberá administrarse a mujeres embarazadas sólo si el beneficio esperado justifica los posibles riesgos para la madre y el feto.

LACTANCIA:

La piperacilina se excreta en la leche materna en concentraciones bajas; no se han estudiado las concentraciones de tazobactam en la leche materna. Las mujeres en período de lactancia deberán ser tratadas sólo si el beneficio esperado supera los posibles riesgos para la madre y el hijo.

EMPLEO EN GERIATRIA:

Los pacientes mayores de 65 años no están expuestos a un mayor riesgo de presentar reacciones adversas debido sólo a la edad. Sin embargo, deberá ajustarse la dosis en presencia de insuficiencia renal.

INTERACCIONES:

La coadministración de piperacilina con vecuronio ha demostrado prolongar el bloqueo neuromuscular del vecuronio. Debido al mecanismo de acción similar, es probable que se prolongue el bloqueo neuromuscular producido por los miorelajantes no despolarizantes en presencia de la piperacilina.

Durante la administración simultánea de heparina, anticoagulantes orales y otras drogas con potencial de alterar el sistema de coagulación sanguínea y/o la función plaquetaria, deberán realizarse controles periódicos y determinaciones más frecuentes de los parámetros de la coagulación .

La piperacilina puede reducir la excreción del metotrexato; por lo tanto, deberán controlarse los niveles séricos del metotrexato en pacientes que reciban tratamiento concomitante para evitar la toxicidad farmacológica.

Al igual que con otras penicilinas, la administración concomitante de probenecid y piperacilina/tazobactam prolonga la vida media y disminuye el clearance renal de la piperacilina y de tazobactam, pero no altera la concentración plasmática máxima de ninguno de los dos agentes.

La administración de piperacilina sola o en combinación con tazobactam no alteró significativamente la farmacocinética de la tobramicina en pacientes con función renal normal o con disfunción renal leve a moderada. La farmacocinética de la piperacilina, del tazobactam y del metabolito M1 tampoco se vieron alterados por la administración de tobramicina.

No se observaron interacciones farmacocinéticas entre piperacilina/tazobactam y vancomicina.

INTERFERENCIA CON LOS ESTUDIOS DE LABORATORIO Y OTRAS PRUEBAS DIAGNOSTICAS:

Al igual que con otras penicilinas, la administración de piperacilina/tazobactam puede provocar una reacción falso-positiva para la glucosa en orina con el método de reducción con cobre. Se recomienda emplear reacciones enzimáticas de oxidasa de glucosa para la determinación de glucosuria.

Los resultados positivos en pacientes tratados con piperacilina/tazobactam deben ser interpretados con precaución y confirmados por otros medios diagnósticos.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas se detallan por categoría de frecuencia según el Consejo para la Organización Internacional de Ciencias Médicas (CIOMS):

Muy frecuentes:	$\geq 10\%$
Frecuentes:	$\geq 1\%$
Infrecuentes:	$\geq 0,1\%$ a $< 1\%$
Raras:	$\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$
Muy raras:	$< 0,01$

Infecciones e infestaciones

Infrecuentes:	Sobreinfección por Candida
---------------	----------------------------

Sistema hemolinfático

Infrecuentes:	Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia
Raras:	Anemia, manifestaciones hemorrágicas (tales como púrpura, epistaxis, tiempo de sangría prolongado) eosinofilia, anemia hemolítica
Muy raras:	Agranulocitosis, prueba directa de Coombs positiva, pancitopenia, prolongación del tiempo de tromboplastina parcial y del tiempo de protrombina, trombocitosis

Sistema inmunitario

Infrecuentes:	Reacción de hipersensibilidad
Raras:	Reacción anafiláctica/anafilactoidea (incluso shock)

Trastornos metabólicos y nutricionales

Muy raras:	Disminución de albúmina en sangre, hipoglucemia, reducción de proteínas totales en sangre, hipopotasemia
------------	--

Sistema nervioso

Infrecuentes: Cefalea, insomnio

Sistema vascular

Infrecuentes: Hipotensión, flebitis, tromboflebitis

Raras: Rubor

Aparato gastrointestinal

Frecuentes: Diarrea, náuseas, vómitos

Infrecuentes: Constipación, dispepsia, ictericia, estomatitis

Raras: Dolor abdominal, colitis pseudomembranosa

Aparato hepatobiliar

Infrecuentes: Elevación de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa

Raras: Elevación de la bilirrubina, fosfatasa alcalina en sangre y de gammaglutamiltransferasa, hepatitis

Piel y tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción

Infrecuentes: Prurito, urticaria

Raras: Dermatitis bullosa, eritema multiforme

Muy raras: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica

Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conectivo

Raras: Artralgia

Trastornos renales y urinarios

Infrecuentes: Elevación de creatinina sérica

Raras: Nefritis intersticial, insuficiencia renal

Muy raras: Nitrógeno ureico en sangre elevado

Trastornos generales y reacciones locales

Infrecuentes: Fiebre, reacciones en el sitio de la inyección

Raras: Escalofríos

El tratamiento con piperacilina ha sido asociado con una mayor incidencia de fiebre y erupciones en pacientes con fibrosis quística.

- Daño a la fertilidad

Los estudios de reproducción en ratas no revelaron evidencia de daño a la fertilidad debido a la piperacilina, tazobactam o piperacilina/tazobactam.

COMPATIBILIDADES, INCOMPATIBILIDADES

Las soluciones compatibles con piperacilina/tazobactam sódicos para la reconstitución son:

- ◆ Cloruro de sodio al 0,9% para inyección
- ◆ Agua estéril para inyección
- ◆ Dextrosa al 5%
- ◆ Solución salina bacteriostática/Parabenos
- ◆ Agua bacteriostática/Parabenos
- ◆ Solución salina bacteriostática/alcohol bencílico
- ◆ Agua bacteriostática/alcohol bencílico
- ◆ Solución de Ringer-Lactato (Solo compatible con la reformulación de piperacilina/tazobactam con EDTA).

La solución reconstituida puede ser luego diluida hasta el volumen deseado (por ejemplo, 50 ml a 150 ml) con uno de los siguientes diluyentes endovenosos compatibles:

- ◆ Cloruro de sodio al 0,9% para inyección
- ◆ Agua estéril para inyección[†]
- ◆ Dextrosa al 5%
- ◆ Dextrán al 6% en solución salina

Volumen máximo recomendado de 50 ml de agua estéril para inyección por dosis.

Cuando se indique piperacilina/tazobactam concomitantemente con otro antibiótico (por ejemplo, aminoglucósidos), deberán administrarse por separado. La mezcla de piperacilina/tazobactam con un aminoglucósido in vitro puede producir una significativa inactivación del aminoglucósido.

Sin embargo, se determinó que la amikacina y la gentamicina eran compatibles con la piperacilina/tazobactam in vitro en ciertos diluyentes y con concentraciones específicas

La piperacilina/tazobactam no debe mezclarse con otros medicamentos en la misma jeringa o frasco de infusión ya que no se ha establecido su compatibilidad.

Debido a la inestabilidad química, la piperacilina/tazobactam no debe emplearse con soluciones de bicarbonato de sodio.

No debe añadirse piperacilina/tazobactam a hemoderivados o hidrolizados de albúmina.

INSTRUCCIONES DE USO:

Instrucciones para la reconstitución y dilución

Para administración endovenosa únicamente: Reconstituir cada frasco ampolla con el siguiente volumen de uno de los diluyentes compatibles para reconstitución. Agitar suavemente hasta su completa disolución.

Tamaño del frasco-ampolla de piperacilina/tazobactam	Volumen del diluyente compatible para agregar al frasco-ampolla
4,50 g	20 ml

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiado a su caso particular, no obstante la dosis usual recomendada es:

Piperacilina/tazobactam debe administrarse por infusión endovenosa lenta (por ejemplo, durante 20-30 minutos) o por inyección endovenosa lenta (durante por lo menos 3-5 minutos).

- Duración del tratamiento

La duración del tratamiento se basará en la gravedad de la infección y en la evolución clínica y bacteriológica del paciente.

- Adultos y niños a partir de 12 años:

En general, la dosis total diaria recomendada es de 12 g de piperacilina/1,5 g de tazobactam administrados en dosis divididas cada 6 u 8 horas. En infecciones graves, podrán administrarse dosis de hasta 18 g de piperacilina/2,25 g de tazobactam por día en dosis divididas.

Neutropenia pediátrica

Pacientes neutropénicos febriles en combinación con un aminoglucósido En niños con función renal normal y menos de 50 kg de peso, la dosis deberá ajustarse a 80 mg de piperacilina/10 mg de tazobactam por kg y se administrará cada 6 horas en combinación con la dosis adecuada de un aminoglucósido.

En niños de más de 50 kg de peso, se administrará la posología para adultos en combinación con la dosis adecuada de un aminoglucósido.

Infecciones intra-abdominales pediátricas

En niños de 2 a 12 años de hasta 40 kg de peso y con función renal normal, la dosis recomendada es de 100 mg de piperacilina/12,5 mg de tazobactam por kilogramo de peso corporal cada 8 horas.

En niños de 2 a 12 años de más de 40 kg de peso y con función renal normal, se seguirán las recomendaciones posológicas para adultos. Se recomienda un período mínimo de 5 días y máximo de 14 días de tratamiento, considerando que la administración de la dosis deberá continuar durante por lo menos 48 horas después de la resolución de los signos y síntomas clínicos.

- Pacientes con insuficiencia renal

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia renal o sometidos a hemodiálisis, deberá ajustarse la dosis endovenosa y los intervalos de administración en relación al grado de insuficiencia renal.

No es necesario ajustar la dosis de piperacilina/tazobactam en pacientes con disfunción hepática Co-administración de piperacilina/tazobactam con aminoglucósidos

Debido a la inactivación in vitro del aminoglucósido por los antibióticos betalactámicos, se recomienda administrar piperacilina/tazobactam y el aminoglucósido por separado. La piperacilina/tazobactam debe reconstituirse y diluirse por separado cuando se indique tratamiento concomitante con aminoglucósidos

En aquellas circunstancias en que se prefiera la co-administración, la reformulación de piperacilina/tazobactam que contiene EDTA suministrada en frascos ampolla es compatible para la co-administración simultánea por infusión en y únicamente con los siguientes aminoglucósidos y bajo las siguientes condiciones:

La siguiente información sobre compatibilidad se aplica únicamente a la reformulación con EDTA:

Aminoglucósido	Dosis de piperacilina / tazobactam (gramos)	Volumen diluyente para piperacilina / tazobactam (ml)	Rango de concentración del aminoglucósido [†] (mg/ml)	Diluyentes aceptables
Amicacina	2,25; 3,375; 4,5	50, 100, 150	1,75 – 7,5	Cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5%
Gentamicina	2,25; 3,375; 4,5	100, 150	0,7 – 3,32	Cloruro de sodio al 0,9%

La dosis del aminoglucósido debe basarse en el peso del paciente, estado de la infección (seria o riesgo de vida) y la función renal (clearance de creatinina).

No se ha establecido la compatibilidad de piperacilina/tazobactam con otros aminoglucósidos. Solo se ha establecido la concentración y los diluyentes para la amicacina y la gentamicina con las dosis de piperacilina/tazobactam que figuran en la tabla superior como compatibles para la co-administración por infusión en Y. Otra forma de co-administración simultánea por infusión en Y fuera de la señalada precedentemente puede producir la inactivación del aminoglucósido por la piperacilina/tazobactam.

SOBREDOSIS:

Existen informes post-venta de sobredosis con piperacilina/tazobactam. La mayoría de los episodios manifestados, que incluyeron náuseas, vómitos y diarrea, también se han informado con las dosis habituales recomendadas. Los pacientes pueden presentar excitabilidad neuromuscular o convulsiones cuando se administran dosis endovenosas más altas que las recomendadas (particularmente en presencia de insuficiencia renal).

El tratamiento de la sobredosis debe ser sintomático y de apoyo de acuerdo con la condición clínica del paciente. La hemodiálisis puede reducir las concentraciones séricas excesivas de la piperacilina o de tazobactam.

PRESENTACIÓN:

Según lo aprobado en Registro

ALMACENAMIENTO:

Según lo aprobado en Registro

Revisado 30 marzo 2007