

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	<b>Piperazan® 2.25 g</b>
<b>Forma farmacéutica:</b>	Polvo estéril para inyección IV.
<b>Fortaleza:</b>	-
<b>Presentación:</b>	Estuche por un vial de vidrio ámbar.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	LABORATORIO LIBRA S. A., Uruguay.
<b>Fabricante, país:</b>	LABORATORIO LIBRA S. A., Uruguay.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-08-147-J01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	17 de diciembre de 2008.
<b>Composición:</b>	
Cada vial contiene:	
Piperacilina (*)	2,0 g
(como piperacilina sódica)	
Tazobactan (*)	0,25 g
(como tazobactan sódico)	
(*) como materias primas premezcladas	
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

### Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento de infecciones severas a moderadas causadas por gérmenes sensibles a la piperacilina.

Sepsis de cualquier origen.

Infecciones de partes blandas, peritonitis, pelviperitonitis.

Neumonía graves.

Infecciones hospitalarias.

### Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a la piperacilina, a otras penicilinas, a inhibidores de betalactamasas.

Puede haber reacciones cruzadas de hipersensibilidad en pacientes alérgicos a cualquier betalactámico.

### Precauciones:

Antes de iniciar el tratamiento con Piperazam®, es necesario efectuar un interrogatorio minucioso de reacciones previas de hipersensibilidad a las penicilinas, cefalosporinas y otros alérgenos. 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. Las reacciones serias de hipersensibilidad

requieren la suspensión del antibiótico y podrán requerir administración de epinefrina y otras medidas de urgencia.

Administrar con precaución en pacientes con historia de sangrados.

Los pacientes con fibrosis quística pueden tener riesgo incrementado de fiebre y rash cutáneo.

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.

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.

Tener en cuenta que este producto contiene sodio por lo 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.

Evaluar periódicamente la función renal en caso de tratamiento prolongado.

Al igual que con otras penicilinas, la administración de Piperazam® 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 Piperazam® deben ser interpretados con precaución y confirmados por otros medios diagnósticos.

Piperazam® no debe mezclarse con otros fármacos.

### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

#### **Daño a la fertilidad**

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

#### **Uso en pediatría**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de este producto en pacientes pediátricos. Sin embargo, muchas penicilinas han sido usadas en pediatría y no se han documentado a la fecha problemas específicos relacionados con la edad.

#### **Uso en geriatría**

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

### **Efectos indeseables:**

Piperazam® es en general bien tolerado. Las reacciones adversas comunicadas como posiblemente relacionadas a piperacilina-tazobactam fueron: reacciones alérgicas (4%), diarrea (3.8%), erupción cutánea (0.6%), eritema (0.5%), vómitos (0.4%), náuseas (0.3%).

Como casi todos los agentes antimicrobianos, puede producirse colitis pseudo-membranosa por sobrecrecimiento de Clostridium difficile (sobre todo en tratamientos prolongados).

Riesgo aumentado de disfunción plaquetaria. Síndromes hemorragíparos, con alteraciones de la crisis sanguínea.

Al igual que con otras penicilinas, los pacientes pueden experimentar excitabilidad neuromuscular o convulsiones si se administran dosis intravenosas superiores a las recomendadas, particularmente en presencia de insuficiencia renal.

Por tratarse de sales sódicas, se debe considerar la administración en caso de pacientes que requieran restricción de las mismas.

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

Muy frecuentes: >10%

Frecuentes: >1%

Infrecuentes: >0.1% hasta <1%

Raras: >0.01 hasta <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.

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.

#### **Posología y método de administración:**

Piperazam® puede administrarse por inyección intravenosa lenta, por infusión (20 a 30 minutos)

Adultos y adolescentes mayores de 12 años

Peso de hasta 40 kg con función renal normal las dosis son de 80 – 100 mg de piperacilina/10 a 12.5 mg de tazobactam por kg de peso corporal, cada 6-8 horas. En el caso de neutropenia pediátrica asociar un aminoglucósido.

Se recomienda que la terapia sea por un mínimo de 5 días y un máximo de 14 días, continuando por lo menos 48 horas luego de desaparecidos los síntomas.

No es necesario ajustar la dosis de Piperazam® en pacientes con disfunción hepática.

Función renal alterada

Debe ajustarse la dosis al grado de disfunción renal

Clearance de creatinina 40-90 mL/min: 1.5 g a 13.5 g/día en 3 a 6 dosis.

Clearance de creatinina 20-40 mL/min: 1 g a 9 g en 3 a 6 dosis.

Clearance de creatinina < 20 mL/min: 0.75 g a 6.75 g/día en 2, 3 a 6 dosis.

Para pacientes en hemodiálisis la dosis diaria máxima es de 9 g y dado que la diálisis en 4 horas extrae 30% a 50% de piperacilina, agregar luego de cada período de diálisis una dosis adicional de 2.5 g.

En infecciones agudas el tratamiento es 5 días y 48 horas luego de la remisión de síntomas clínicos o fiebre.

Co-administración de Piperazam® con aminoglucósidos

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

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

El probenecid prolonga la vida media y retarda la eliminación, pero no altera la concentración plasmática máxima de ninguno de los dos agentes.

En caso de uso de altas dosis de heparina, anticoagulantes orales o drogas que afecten la coagulación realizar controles periódicos de los parámetros de coagulación.

Disminuye la eficacia de arbekacina por lo que se recomienda usar vías diferentes para su administración.

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 miorrelajantes no despolarizantes en presencia de la piperacilina.

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.

Aminoglucósidos, deberán administrarse por separado. La mezcla de Piperazam® 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 Piperazam® in vitro en ciertos diluyentes y con concentraciones específicas.

Piperazam® 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, Piperazam® no debe emplearse con soluciones de bicarbonato de sodio.

No debe administrarse piperacilina/tazobactam en el mismo equipo de infusión de hemoderivados o hidrolizados de albúmina.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Uso durante el embarazo

No hay estudios controlados con la combinación Piperazam® en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no han mostrado ningún efecto teratogénico (categoría B de la FDA). Atraviesa la placenta. Por tanto, se recomienda su uso durante el embarazo cuando es estrictamente necesario.

Uso durante la lactancia

La piperacilina es excretada en bajas concentraciones en la leche humana. No se ha establecido si el tazobactam se excreta en la leche. Las mujeres en período de lactancia deberán ser tratadas sólo si el beneficio esperado supera los posibles riesgos para la madre y el hijo.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No procede.

#### **Sobredosis:**

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.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

La piperacilina ejerce su acción por inhibición de la síntesis de la pared bacteriana y el tabique celular.

La resistencia a las penicilinas se produce por tres mecanismos: 1) alteración de las proteínas unidas a las penicilinas; 2) inactivación de las penicilinas por enzimas producidas por las bacterias (betalactamasas); 3) disminución de la permeabilidad a la penicilina en la pared bacteriana. De los tres, el más común e importante es la producción de betalactamasas.

El tazobactam, en lugar de ser hidrolizado por las betalactamasas, se une irreversiblemente a estas enzimas, impidiendo la hidrólisis de la piperacilina. Tiene actividad tanto sobre betalactamasas mediadas por plásmidos, como también sobre las mediadas cromosómicamente.

#### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Las concentraciones pico en plasma se alcanzan inmediatamente después de una inyección intravenosa del producto o al cabo de 40-50 minutos si se utiliza la vía I.M., tanto en dosis múltiples o simples del producto en sujetos sanos.

La vida media plasmática de Piperazam® osciló entre 0.7 y 1.2 horas.

La piperacilina es metabolizada a un desetil metabolito con menor actividad microbiológica. El tazobactam es metabolizado a un metabolito simple sin propiedades antibacterianas. Ambas drogas se eliminan por vía renal (filtración glomerular y secreción tubular), en su mayor parte en forma incambiada. En sujetos con insuficiencia renal, aumenta la vida media del producto, por lo cual se recomienda disminuir la dosis cuando el clearance de creatinina es menor a 40 mL/min.

La vida media se incrementa en personas con cirrosis hepática.

Se unen en un 30% a las proteínas del plasma.

Piperazam® se distribuye ampliamente en tejidos y fluidos corporales, incluyendo mucosa intestinal, vejiga, pulmón, órganos genitales femeninos, fluido intersticial y bilis. Las concentraciones promedio en los tejidos son aproximadamente del orden de 50 a 100% de las alcanzadas en el plasma. La penetración en meninges no inflamadas es baja.

#### **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

Inactivación de desechos:

El producto Piperazam® 4.5g, se inactiva utilizando NaOH al 1% y el producto inactivado es recogido por intermedio de una empresa habilitada quien se encarga de la disposición final del producto.

Almacenamiento

El producto neutralizado en bidones es almacenado en un depósito acondicionado con ese fin.

Incineración

Puede procederse a la quema del producto inutilizado como método de desecho.

El producto se incinera en hornos adecuados que soporten temperaturas elevadas (mayores de 1000°C).

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 30 de enero de 2015.