

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	PIPERACILINA TAZOBACTAM Richet ® 2,25 g
Forma farmacéutica:	Polvo estéril para inyección por infusión IV
Fortaleza:	-
Presentación:	Estuche por un bulbo de vidrio incoloro.
Titular del Registro Sanitario, país:	ALFARMA S.A., República de Panamá.
Fabricante, país:	Laboratorios Richet S.A., Argentina.
Número de Registro Sanitario:	M-06-134-J01
Fecha de Inscripción:	31 de agosto de 2006.
Composición:	
Cada bulbo contiene:	
Piperacilina ácida (eq. a 2,08 g de piperacilina sódica)	2,0 g
Tazobactam ácido (eq. a 0,268 g de tazobactam sódico)	0,25 g
Bicarbonato de sodio	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Las indicaciones de Piperacilina-Tazobactam Richet inyectable están relacionadas con la actividad antibacteriana y las características farmacocinéticas del producto.

Están limitadas a las infecciones producidas por los gérmenes reconocidos como sensibles a la Piperacilina, especialmente sobre sus manifestaciones en:

Tracto respiratorio bajo,

Urinarias, excluida la prostatitis,

Intra abdominales y biliares,

Cutáneas

En el curso de las septicemias, así como en el de las fiebres de las neutropenias, ligadas a gérmenes piperacilino-resistentes, la experiencia es todavía insuficiente para recomendar la asociación con Tazobactam.

No existe documentación referida a la eficacia del producto para ciertas infecciones tales como prostatitis, meningitis u osteo-artritis, presentando problemas específicos de difusión del antibiótico y del inhibidor.

Contraindicaciones:

Alergia a las penicilinas, cefalosporinas o a los inhibidores de las β -lactamasas.

Precauciones:

Generales: Se han observado manifestaciones hemorrágicas en pacientes que estaban recibiendo antibióticos beta-lactámicos, incluyendo Piperacilina-Tazobactam. Algunas veces estas manifestaciones han estado asociadas con anomalías en los ensayos de coagulación tales como tiempo de coagulación, agregación plaquetaria y tiempo de protrombina. Estos problemas se manifiestan más frecuentemente en pacientes con insuficiencia renal. En caso de producirse tales hemorragias, la terapia con Piperacilina- Tazobactam deberá suspenderse e iniciar un tratamiento adecuado.

También deberá ser tenida en cuenta la posibilidad de una emergencia debida a la presencia de organismos resistentes que podrían causar una sobreinfección, en este caso se deberán tomar las medidas apropiadas. Al igual que con otras penicilinas, los pacientes pueden experimentar excitabilidad neuromuscular o convulsiones si se administran por vía endovenosa dosis superiores a las recomendadas (principalmente en presencia de insuficiencia renal).

La Piperacilina y el Tazobactam se encuentran como sales monosódicas conteniendo la asociación un total de 2,35 mEq (54 mg) de Na⁺ por gramo. Esto deberá ser considerado en pacientes que requieren una ingesta restringida de sodio. Deberán realizarse determinaciones periódicas de potasio en pacientes con bajas reservas de este elemento. La posibilidad de hipokalemia deberá ser tenida en cuenta en pacientes que tengan potencialmente bajas reservas de potasio y que han recibido tratamiento con citostáticos o con diuréticos.

Como con otras penicilinas semisintéticas, la terapia con Piperacilina ha sido asociada con una incidencia creciente de fiebre y rash en pacientes con fibrosis quística.

Ensayos de Laboratorio

Deberán realizarse determinaciones periódicas de la función hematopoyética, especialmente en terapias prolongadas.

Uso pediátrico:

No ha sido establecida aún la seguridad y eficacia del medicamento en niños menores de 12 años.

Uso geriátrico:

Pacientes mayores de 65 años no presentan riesgo aumentado de desarrollo de efectos adversos debidos a la edad. Sin embargo, la posología deberá ser ajustada en presencia de insuficiencia renal. (Ver Posología y Administración).

Incompatibilidades

La asociación Piperacilina- Tazobactam no debe ser mezclada, en una misma jeringa o frasco de perfusión, con amino glucósidos. Tampoco debe ser perfundida en solución de bicarbonato de sodio ni en solución isotónica Ringer de lactato. No debe ser agregada a derivados de la sangre ni a hidrolizados de albúmina.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Se han observado reacciones serias y ocasionalmente fatales de hipersensibilidad (anafilaxia) en pacientes con terapia penicilínica. Estas reacciones se producen con mayor probabilidad en individuos con historia de hipersensibilidad a las penicilinas o con sensibilidad a alérgenos múltiples.

La alergia a las penicilinas es cruzada con la alergia a las cefalosporinas en un 5 a 10 % de los casos. Esto conduce a proscribir las penicilinas en sujetos con alergia conocida a las cefalosporinas. Previo al inicio de un tratamiento con Piperacilina-Tazobactam se requiere,

por lo tanto, de un cuidadoso interrogatorio respecto a antecedentes de hipersensibilidad a las penicilinas, cefalosporinas u otros agentes alérgicos. Ante la aparición de cualquier manifestación alérgica se deberá suspender la terapia con Piperacilina-Tazobactam y aplicar el tratamiento adecuado.

Las reacciones anafilácticas serias requieren un tratamiento de emergencia inmediato con epinefrina, oxígeno, esteroides intravenosos, y de ser necesario, el entubamiento de las vías respiratorias.

Se han reportado casos de colitis pseudomembranosa con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluida la Piperacilina-Tazobactam, con un grado de severidad que puede ser desde leve hasta poner en riesgo la vida del paciente. Por lo tanto es muy importante tener en cuenta este diagnóstico en pacientes que presentan diarreas subsecuentes a la administración de agentes antibacterianos.

Los tratamientos con agentes antibacterianos alteran la flora normal del colon, pudiendo favorecer la proliferación de *Clostridium*. Los estudios realizados indican que la toxina producida por el *Clostridium difficile* es una de las causas primarias de la colitis asociada con antibióticos. Una vez diagnosticada la colitis pseudomembranosa, deberán aplicarse las medidas terapéuticas apropiadas.

Los casos leves de colitis pseudomembranosa habitualmente ceden con la interrupción de la medicación. En los casos moderados a severos se deberá considerar la administración de fluidos (electrolitos, suplemento de proteínas) y tratamientos con drogas antibacterianas clínicamente efectivas contra la colitis producida por *Clostridium difficile*.

Efectos indeseables:

Durante las investigaciones clínicas realizadas, se trataron 2621 pacientes en todo el mundo, en fase 3.

Aproximadamente el 90 % de los pacientes experimentaron efectos adversos débiles a moderados y de carácter transitorio.

En 3,2 % de estos pacientes se interrumpió el tratamiento debido a reacciones que involucran a la piel (1,3%), incluyendo rash y prurito; al sistema gastrointestinal (0,9 %), incluyendo diarreas, náuseas, vómitos y reacciones alérgicas (0,5%).

Otras reacciones adversas observadas, independientemente que estén o no relacionadas con la terapia con Piperacilina- Tazobactam fueron: flebitis (1,3%), reacción en el sitio de inyección (0,5%), dolor (0,2%), inflamación (0,2%), tromboflebitis (0,2%) y edema (0,1%).

Otros efectos adversos sistémicos informados en 1,0% o menos de los pacientes son enumerados más abajo:

Sistema nervioso autónomo: hipotensión, ileus, síncope.

Cuerpo en su totalidad: dolor de espalda, rigidez, malestar.

Cardiovascular: taquicardia, incluida supraventricular y ventricular; bradicardia; arritmia, incluyendo fibrilación atrial, fibrilación ventricular, paro cardíaco, falla cardíaca y circulatoria, infarto del miocardio.

Sistema nervioso central: temblores, convulsiones, vértigo.

Gastrointestinal: flatulencia, hemorragias, gastritis, estomatitis ulcerativa, hipo.

Durante los ensayos clínicos se reportó un caso de Colitis pseudomembranosa en un paciente. La aparición de Colitis pseudomembranosa puede ocurrir durante o después del tratamiento antibacteriano (ver Advertencias).

Oído: tinnitus.

Hipersensibilidad: anafilaxia.

Metabólica y Nutricional: sintomático, hipoglucemia, sed.

Músculo esquelético: mialgias, artralgias.

Plaquetas, coagulación: embolismo mesentérico, púrpura, epistaxis, embolismo pulmonar.

Psiquiátricos: confusión, depresión, alucinaciones.

Reproductivo femenino: leucorrea, vaginitis.

Respiratorio: faringitis, edema pulmonar, broncoespasmo, tos.

Piel: prurito genital, diaforesis.

Sentidos especiales: alteraciones gustativas.

Urinarias: retención, disuria, oliguria, hematuria, incontinencia.

Visión: fotofobia.

Vascular: (extra cardíaco) rubor.

Efectos adversos en pruebas de laboratorio:

Cambios en los parámetros de laboratorio sin relación comprobada con la asociación medicamentosa, incluyendo:

Hematológicos: disminución en los valores de hemoglobina y del hematocrito, trombocitopenia, aumento en el recuento de plaquetas, eosinofilia, leucopenia, neutropenia. La leucopenia/ neutropenia asociada con la administración de Piperacilina- Tazobactam aparece como reversible y más frecuentemente asociada a la terapia prolongada (por ej.: \geq 21 días). En estos pacientes se interrumpió el tratamiento, algunos experimentaron síntomas sistémicos tales como fiebre, rigidez, escalofríos.

Coagulación: Ensayo directo de Coombs positivo, prolongación del tiempo de protrombina, prolongación parcial del tiempo de tromboplastina.

Hepáticos: Elevaciones transitorias de AST (SGOT), ALT (SGPT), fosfatasa alcalina, bilirrubina.

Renal: aumento de la creatinina en suero, urea en sangre.

Urinario: Proteinuria, hematuria, piuria.

Adicionalmente se incluyen anomalías en los electrolitos (por ej.: aumento o disminución de sodio, potasio y calcio), hipoglucemia, disminución de las proteínas totales o albúmina.

La administración de altas dosis de beta-lactámicos en presencia de insuficiencia renal puede producir encefalopatías (problemas de la conciencia, movimientos anormales, crisis convulsivas).

Posología y método de administración:

Vía de administración: perfusión intravenosa.

Cada frasco de Piperacilina-Tazobactam será reconstituido en suero fisiológico o en agua para inyectables. (10 ml para los frascos de Piperacilina- Tazobactam 2,25 g).

La solución así reconstituida será diluida con los volúmenes deseados de los siguientes diluyentes:

Solución de ClNa 0,9% para inyección.

Dextrosa al 6% en solución salina.

Agua destilada estéril para inyección.

Dextrosa al 5%.

Solución de ClK 40 mEq.

Solución Salina/Parabenos, bacteriostática.

Solución Agua/Parabenos, bacteriostática.

Solución Salina/Alcohol bencílico, bacteriostática.

Solución Agua/Alcohol bencílico, bacteriostática.

La solución Ringer lactosada no es compatible con Piperacilina-Tazobactam.

La solución se administra por perfusión, durante un período no menor de 30 minutos.

Posología

Adultos y niños mayores de 12 años:

La posología habitual es de 4,5 g cada 8 horas o sea 12 g de Piperacilina y 1,5 g de Tazobactam por día.

Dependiendo de la severidad y de la localización de la infección, la posología podrá ser aumentada hasta 16 g de Piperacilina y 2 g de Tazobactam.

En caso de insuficiencia renal:

Clearance de creatinina (mg/min)	Dosis máxima diaria recomendada
mayor de 40	sin ajuste
20-40	8 g (Piperacilina) - 1 g (Tazobactam) repartidos en 3 inyecciones
menor de 20	6 g (Piperacilina) - 0,75 g (Tazobactam) repartidos en 3 inyecciones

En los pacientes hemodializados, la posología diaria máxima será de 2,25 g, cada 8 horas, luego de cada sección de hemodiálisis se hará una administración suplementaria de Piperacilina-Tazobactam. En pacientes con insuficiencia renal, controles periódicos de los niveles séricos de Piperacilina y de Tazobactam proveerán una guía adicional para el ajuste de la posología.

En sujetos de edad avanzada cuando el clearance de creatinina sea superior a 40 mg/ min. No se realizarán modificaciones en la posología; si fuera inferior a 40 mg/ min. la adaptación será la misma que en la insuficiencia renal.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Aminoglicósidos: La mezcla de Piperacilina -Tazobactam con aminoglicósidos "in vitro", puede dar como resultado una inactivación sustancial de estos últimos (ver incompatibilidad con diluyentes intravenosos).

En la asociación con Probenecid se observa la prolongación de la vida media de Piperacilina en un 21 % y en un 71 % del Tazobactam.

Vancomicina: en la asociación con Vancomicina no se han observado interacciones en la farmacocinética.

Asociado a la Tobramicina: disminuye el clearance renal, el área bajo la curva y el volumen de distribución de la Tobramicina en un 32%, 11 % y 38 % respectivamente. Las alteraciones en la farmacocinética de la tobramicina, cuando es administrada en combinación con Piperacilina-Tazobactam, puede ser debida a la inactivación "in vivo" o "in vitro" de la Tobramicina. Los parámetros farmacocinéticos de la asociación Piperacilina-Tazobactam no han sido modificados; por lo tanto no parece necesario efectuar un ajuste de las posologías.

Heparina: Los parámetros de coagulación deberán ser controlados más frecuentemente y regularmente monitoreados durante la administración simultánea de altas dosis de heparina, anticoagulante oral, o de otras drogas que puedan afectar el sistema de coagulación de la sangre o de la función trombocítica.

Vecuronium: en la administración concomitante con Piperacilina, resulta la prolongación del bloqueo neuromuscular provocado por el Vecuronium. Debido a que el mecanismo de acción es similar, se podría esperar que el bloqueo neuromuscular producido por cualquiera de los relajantes musculares no-despolarizantes, podría resultar prolongado en presencia de Piperacilina.

Interacciones con ensayos de laboratorio: Al igual que con otras penicilinas, la administración de Piperacilina-Tazobactam solución inyectable puede resultar en un falso positivo de la reacción de glucosa en orina utilizando el método de reducción del cobre. Se recomienda usar el ensayo para glucosa basado en la reacción enzimática de la glucosa - oxidasa.

Uso en Embarazo y lactancia:

La Piperacilina y el Tazobactam atraviesan la barrera placentaria. Aun cuando los estudios realizados con animales no han puesto en evidencia efectos embriotóxicos ni teratogénicos de la asociación Piperacilina - Tazobactam, estos estudios no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, por lo tanto ésta deberá ser utilizada con precaución en la mujer embarazada y sólo cuando se la considere estrictamente necesaria.

Lactancia

La Piperacilina pasa en baja concentración a la leche materna mientras que aún no han sido estudiadas las concentraciones de Tazobactam en la leche humana.

Deberá, por lo tanto, administrarse con precaución en mujeres que estén amamantando.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No presenta.

Sobredosis:

En caso de sobredosificación no se conocen antídotos específicos. Proceder al tratamiento sintomático.

Propiedades farmacodinámicas: J01CR05

La Piperacilina es un antibiótico de la familia de las beta-lactaminas, del grupo de las penicilinas, del tipo de los ureídopenicilínicos.

El Tazobactam es un inhibidor de las beta-lactamasas (penicilinasas cromosómicas y plasmídicas; beta-lactamasas de amplio espectro); es un ácido triazolilmetil penicilánico sulfona.

El espectro de actividad antibacteriana in vitro de la asociación Piperacilina-Tazobactam puede ser esquematizado como sigue:

Especies habitualmente sensibles a la asociación:

Especies no productoras de penicilinasas, habitualmente sensibles a la Piperacilina:

Cocos Gram+: estreptococos: Streptococcus pneumoniae sensible a la penicilina, Enterococcus faecalis, estafilococos no productores de penicilinasas;

Cocos Gram- : Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae, no productores de beta-lactamasas.

Bacilos Gram+; Listeria monocytogenes, Erysipelothrix, Corynebacterium spp ;

Bacilos Gram- : enterobacterias: Escherichia coli no productores de penicilinasa (70 %), Salmonella, Shigella, Proteus mirabilis, Enterobacter, Citrobacter, Serratia; Haemophilus no productores de penicilinasa (85 %).

Bacterias anaerobias Gram+, no productoras de beta-lactamasas: Peptococcus, Peptostreptococcus, Clostridium, Actinomyces, Propionibacterium, Eubacterium sp.

Bacterias anaerobias Gram +: veillonella.

Especies productoras de penicilinasa, resistentes a la Piperacilina sola: estafilococos sensibles a la meticilina, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, Bacteroides fragilis, enterobacterias.

Especies sensibles a la asociación en forma inconstante: cepas productoras de betalactamasas de determinismo plasmídico y/o cromosómico: la asociación del Tazobactam a la Piperacilina restaura la actividad de este antibiótico, restituyendo sus CMI a las categorías clínicas sensibles o intermediarias para un porcentaje de cepas, variando en función de la especie, de la naturaleza y de la cantidad de enzima producida. Para estas especies, es necesario entonces determinar la actividad de la asociación Tazobactam-Piperacilina "in vitro".

Enterobacterias: Escherichia coli, Salmonella spp., Shigella spp., Proteus mirabilis, Yersinia (productoras de beta-lactamasas).

Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Citrobacter diversus, Citrobacter freundii, Enterobacter, Serratia, Proteus vulgaris, Morganella morganii, Proteus retigeri, Proteus stuartii; Pseudomonas aeruginosa, acinetobacter, Plesiomonas shigelloides, Aeromonas hydrophila, Pseudomonas cepacia.

Enterococcus faecium: las cepas resistentes a las penicilinas son resistentes a la asociación Piperacilina-Tazobactam.

Bacterias anaerobias: Bacteroides spp.

Especies resistentes a la asociación: Staphylococcus resistentes a la meticilina, Streptococcus pneumoniae resistentes a la penicilina o con sensibilidad disminuida a la misma, Xanthomonas maltophilia, micoplasmas, clamidias, legionella.

Para las cepas productoras de cefalosporinasa constitutiva, (Pseudomonas aeruginosa y ciertas cepas de enterobacterias: Enterobacter, Serratia, Citrobacter), el Tazobactam no restablece la sensibilidad a la Piperacilina.

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

Metabolismo

La Piperacilina no es metabolizada.

El Tazobactam es metabolizado en un metabolito bacteriológicamente inactivo.

Eliminación

La Piperacilina se elimina en forma inmodificada en la orina (65 % de la dosis administrada) y por la bilis (35 % de la dosis administrada).

El Tazobactam se elimina principalmente en la orina en un 80 % inmodificada, siendo el resto metabolizado.

En insuficiencia renal: las vidas medias de la Piperacilina y del Tazobactam están prolongadas haciendo necesario un ajuste de la posología (ver Posología).

La Piperacilina y el Tazobactam son hemodializables: 31 % (Piperacilina) y 39 % (Tazobactam) haciendo necesario un ajuste de la posología. En caso de diálisis peritoneal,

5% de la Piperacilina y 12% del Tazobactam administrados se encuentran en el producto de la diálisis.

Tomando en cuenta esta débil depuración los enfermos tratados por DPCA recibirán la misma posología que los enfermos con deficiencia renal severa no dializados.

En la insuficiencia hepática las concentraciones plasmáticas son algo superiores respecto de los testigos y la vida media también es un poco más larga. No es necesario ningún ajuste de la posología.

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

No presenta.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de diciembre de 2017.