

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	PIPERACILINA Y TAZOBACTAM®
Forma farmacéutica:	Polvo estéril para inyección
Fortaleza:	2,25 mg
Presentación:	Estuche con una bandeja plástica por un bulbo de vidrio incoloro con 2,25 g y una ampollita de PEBD de diluyente con 10 mL cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	LINDMED S.L., Madrid, España.
Fabricante, país:	MAKCUR LABORATORIOS, Gujarat, India.
Número de Registro Sanitario:	049-19D2
Fecha de Inscripción:	26 de junio de 2019
Composición:	
Cada bulbo contiene:	
	2,0 g
Piperacilina ácida (eq. a 2,08 g de piperacilina sódica)	
Tazobactam ácido (eq. a 0,268 g de tazobactam sódico)	0,25 g
Cada ampollita de diluyente contiene:	
Agua para inyección	10 mL
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30° C. Proteger de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Acción Terapéutica:

Piperacilina sódica: Antiinfecciosos, antibacteriano, penicilina.

Tazobactam sódico: Inhibidor de betalactamasas.

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: Infecciones del tracto respiratorio superior e inferior. Infecciones urinarias. Infecciones intraabdominales. 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 intraabdominales 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:

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

Precauciones:

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 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. Es más probable que estas reacciones se produzcan en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a múltiples alérgenos. 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.

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. 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.

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.

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:

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

Entre las reacciones adversas más graves, la colitis pseudomembranosa y la 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.

Se han notificado casos de sobredosis postcomercialización 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).

Posología y modo de administración:

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.

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:

Frecuencia de tratamiento	Piperacilina/Tazobactam 4 g/0,5 g
Cada 6 horas	Neumonía grave
	Adultos neutropénicos con fiebre que se sospeche que se debe a una infección bacteriana
Cada 8 horas	Infecciones complicadas del tracto urinario (incluida la pielonefritis)
	Infecciones intraabdominales complicadas
	Infecciones de la piel y los tejidos blandos (incluidas las infecciones del pie diabético)

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)
>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.

Insuficiencia hepática: No es necesario el ajuste de dosis.

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.

Pacientes pediátricos de 2 a 12 años de edad:

La siguiente tabla resume la frecuencia de tratamiento y la dosis por peso corporal en, 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 sospeche que se debe a infecciones bacterianas*
100 mg de piperacilina/12,5 mg de tazobactam por kg de peso corporal/cada 8 horas	Infecciones intraabdominales complicadas*

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

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.

Modo de Preparación

Cada frasco de Piperacilina- Tazobactam será reconstituido con 10 ml de agua estéril para inyección. Cada estuche tiene su frasco de agua para la preparación del mismo.

Desde el punto de vista microbiológico, las soluciones reconstituidas y diluidas deben utilizarse inmediatamente. Si no se utilizan inmediatamente los tiempos y condiciones de almacenamiento antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas a 2-8°. A menos que la reconstitución y dilución hayan tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

Se debe desechar la solución no utilizada.

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

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

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.

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 de lactato. No debe ser agregada a derivados de la sangre ni a hidrolizados de albúmina.

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).

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 procede.

Sobredosis:

En caso de sobredosificación no se conocen antídotos específicos. Proceder al tratamiento sintomático. En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento. 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

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico, Combinaciones de penicilinas, incluidos los inhibidores de beta-lactamasa, código ATC: J01CR05.

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.

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

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 piperacilina como tazobactam se unen a las proteínas plasmáticas en aproximadamente un 30%. La unión a las proteínas de piperacilina y tazobactam no se vea afectada por la presencia del otro compuesto. La unión a las proteínas del metabolito de 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: Piperacilina se metaboliza en un desetil metabolito microbiológicamente menos activo. Tazobactam se metaboliza en un único metabolito que ha demostrado ser microbiológicamente inactivo.

Eliminación: Piperacilina y tazobactam se eliminan a través del riñón mediante filtración glomerular y secreción tubular. Piperacilina se excreta rápidamente sin modificar, apareciendo en la orina el 68% de la dosis administrada. 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. Piperacilina, 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 piperacilina y 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 piperacilina y tazobactam aumentan con la disminución de aclaramiento renal.

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

Desde un punto de vista microbiológico, las soluciones reconstituidas y diluidas deben utilizarse inmediatamente. Si no se utilizan inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas a 2-8°C, a menos que la reconstitución y dilución hayan tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

Se debe desechar la solución no utilizada.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 26 de junio de 2019.