

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	PIPERACILINA Y TAZOBACTAM
Forma farmacéutica:	Polvo estéril para inyección IV e infusión IV
Fortaleza:	---
Presentación:	Caja por 60 estuches con 10 viales de vidrio incoloro cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	SHANDONG YIKOTO ECONOMIC AND TRADE CO., LTD, Shandong, China.
Fabricante, país:	REYOUNG PHARMACEUTICAL CO., LTD., Shandong, China.
Número de Registro Sanitario:	M-20-070-J01
Fecha de Inscripción:	27 de agosto de 2020
Composición:	
Cada vial contiene:	
Piperacilina (eq. a 2,085 g de piperacilina sódica)	2,00 g
Tazobactam (eq. a 0,268 g de tazobactam sódico)	0,25 g
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Adultos y adolescentes

Neumonía grave, incluida la neumonía hospitalaria y la asociada a la ventilación.

Infecciones complicadas del tracto urinario (incluida la pielonefritis)

Infecciones intra-abdominales complicadas

Infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos (incluidas las infecciones del pie diabético)

Tratamiento de pacientes con bacteriemia que ocurre en asociación con, o se sospecha que está asociada con, cualquiera de las infecciones mencionadas anteriormente.

Piperacilina / tazobactam puede usarse en el tratamiento de pacientes neutropénicos con fiebre que se sospecha que se debe a una infección bacteriana.

Niños de 2 a 12 años.

Infecciones intra-abdominales complicadas

Piperacilina / tazobactam se puede usar en el tratamiento de niños neutropénicos con fiebre que se sospecha que se debe a una infección bacteriana.

Se debe considerar la orientación oficial sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos.

Niños de 2 a 12 años.

Infecciones intra-abdominales complicadas

Piperacilina y Tazobactam para inyección pueden usarse en el tratamiento de niños neutropénicos con fiebre que se sospecha que se debe a una infección bacteriana.

Se debe considerar la orientación oficial sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos, a cualquier otro antibacteriano penicilínico o a alguno de los excipientes.

Antecedentes de reacción alérgica grave aguda a cualquier otro principio activo betalactámico (por ejemplo, cefalosporina, monobactam o carbapenem).

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

La selección de Piperacilina / Tazobactam para tratar a un paciente individual debe tener en cuenta la conveniencia de utilizar una penicilina semisintética de amplio espectro en función de factores como la gravedad de la infección y la prevalencia de resistencia a otros agentes antibacterianos adecuados.

Antes de iniciar la terapia con Piperacilina y Tazobactam para inyección, se debe realizar una investigación cuidadosa sobre las reacciones de hipersensibilidad previas a las penicilinas, otros agentes betalactámicos (por ejemplo, cefalosporina, monobactam o carbapenem) y otros alérgenos. Se han informado reacciones de hipersensibilidad grave y, en ocasiones, mortales (anafilácticas / anafilactoides [incluido el shock]) en pacientes que reciben terapia con penicilinas, incluida Piperacilina / Tazobactam. Es más probable que estas reacciones ocurran en personas con antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos. Las reacciones de hipersensibilidad graves requieren la suspensión del antibiótico y pueden requerir la administración de epinefrina y otras medidas de emergencia.

La Piperacilina y el Tazobactam inyectable pueden causar reacciones adversas cutáneas graves, como el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos, y pustulosis exantematosa aguda generalizada. Si los pacientes desarrollan una erupción cutánea, deben ser monitoreados de cerca y la Piperacilina y el Tazobactam para inyección se suspenderán si las lesiones progresan deben monitorearse de cerca y se debe suspender la Piperacilina y el Tazobactam para inyección si las lesiones progresan.

La colitis pseudomembranosa inducida por antibióticos puede manifestarse por diarrea severa y persistente que puede ser mortal. La aparición de síntomas de colitis pseudomembranosa puede ocurrir durante o después del tratamiento antibacteriano. En estos casos, Piperacilina y Tazobactam inyectable deben suspenderse.

La terapia con Piperacilina y Tazobactam para inyección puede dar lugar a la aparición de organismos resistentes, lo que puede causar superinfecciones.

Se han producido manifestaciones hemorrágicas en algunos pacientes que reciben antibióticos betalactámicos. Estas reacciones a veces se han asociado con anomalías en las pruebas de coagulación, como el tiempo de coagulación, la agregación plaquetaria y el

tiempo de protrombina, y es más probable que ocurran en pacientes con insuficiencia renal. Si se producen manifestaciones hemorrágicas, se debe suspender el antibiótico y se debe instituir la terapia adecuada.

Leucopenia y neutropenia pueden ocurrir, especialmente durante la terapia prolongada; por lo tanto, se debe realizar una evaluación periódica de la función hematopoyética.

Al igual que con el tratamiento con otras penicilinas, pueden producirse complicaciones neurológicas en forma de convulsiones cuando se administran dosis altas, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

Cada vial de Piperacilina y Tazobactam para inyección 2 g / 0.25 g contiene 5.67 mmol (130 mg) de sodio y Piperacilina y Tazobactam para inyección 4 g / 0.5 g contiene 11.35 mmol (261 mg) de sodio. Esto debe tenerse en cuenta para los pacientes que siguen una dieta controlada de sodio.

La hipopotasemia puede ocurrir en pacientes con bajas reservas de potasio o en aquellos que reciben medicamentos concomitantes que pueden reducir los niveles de potasio; determinaciones periódicas de electrolitos pueden ser recomendables en tales pacientes.

Insuficiencia renal

Debido a su potencial nefrotoxicidad, Piperacilina / Tazobactam debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes en hemodiálisis. Las dosis intravenosas y los intervalos de administración deben ajustarse al grado de insuficiencia de la función renal.

En un análisis secundario que utiliza datos de un gran ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado cuando se examinó la tasa de filtración glomerular (TFG) después de la administración de antibióticos de uso frecuente en pacientes críticos, el uso de Piperacilina / Tazobactam se asoció con una tasa más baja de TFG reversible mejoría en comparación con los otros antibióticos. Este análisis secundario concluyó que la Piperacilina / Tazobactam fue una causa de recuperación renal tardía en estos pacientes.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

La reconstitución y la dilución se realizarán en condiciones asépticas. La solución debe inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración. La solución solo debe usarse si la solución es transparente y libre de partículas.

Uso intravenoso

Reconstituya cada vial con el volumen de disolvente que se muestra en la tabla a continuación, utilizando uno de los disolventes compatibles para la reconstitución. Agitar hasta que se disuelva. Cuando se remueve constantemente, la reconstitución generalmente ocurre dentro de 5 a 10 minutos (para más detalles sobre el manejo, consulte a continuación).

Contenido del vial	Volumen del solvente * que debe ser añadido al vial
2 g / 0.25 g (2 g Piperacilina and 0.25 g Tazobactam)	10 ml
4 g / 0.5 g (4 g Piperacilina and 0.5 g Tazobactam)	20 ml

* Disolventes compatibles para la reconstitución:

Solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% (9 mg / ml)

Agua estéril para preparaciones inyectables (1)

Glucosa 5%

El volumen máximo recomendado de agua estéril para inyección por dosis es de 50 ml.

Las soluciones reconstituidas deben extraerse del vial con una jeringa. Cuando se reconstituye como se indica, el contenido del vial extraído con una jeringa proporcionará la cantidad etiquetada de Piperacilina y Tazobactam.

Las soluciones reconstituidas pueden diluirse adicionalmente al volumen deseado (por ejemplo, 50 ml a 150 ml) con uno de los siguientes solventes compatibles:

Solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% (9 mg / ml)

Glucosa 5%

Dextrano al 6% en cloruro de sodio al 0,9% (9 mg / ml)

Administración conjunta con aminoglucósidos

Debido a la inactivación in vitro del aminoglucósido por los antibióticos betalactámicos, se recomienda Piperacilina y Tazobactam para inyección y el aminoglucósido para administración por separado. La Piperacilina y el Tazobactam para inyección y el aminoglucósido deben reconstituirse y diluirse por separado cuando esté indicada la terapia concomitante con aminoglucósidos.

En circunstancias en las que se recomienda la administración conjunta, Piperacilina y Tazobactam para inyección son compatibles para la administración conjunta simultánea mediante infusión en el sitio Y y con equipamiento específico para realizar la perfusión. Solo con los siguientes aminoglucósidos en las siguientes condiciones:

Aminoglucósido	Piperacilina Tazobactam la dosis inyección	y para de	Piperacilina Tazobactam volumen diluyente inyectable (ml)	y para de	Aminoglucósido rango concentración* (mg/ml)	Diluentes aceptados
Amikacina	2 g / 0.25 g 4 g / 0.5 g		50, 100, 150		1.75 – 7.5	0.9% cloruro de sodio o 5% glucosa
Gentamicina	2 g / 0.25 g 4 g / 0.5 g		50, 100, 150		0.7 – 3.32	0.9% cloruro de sodio o 5% glucosa

*La dosis de aminoglucósido debe basarse en el peso del paciente, el estado de la infección (grave o potencialmente mortal) y la función renal (aclaramiento de creatinina).

No se ha establecido la compatibilidad de Piperacilina y Tazobactam para inyección con otros aminoglucósidos. Solo la concentración y los diluyentes para amikacina y gentamicina con la dosis de Piperacilina y Tazobactam para inyección enumerados en la tabla anterior se han establecido como compatibles para la administración conjunta mediante infusión en el sitio Y. La administración conjunta simultánea a través del sitio Y de cualquier otra manera que no sea la mencionada anteriormente puede provocar la inactivación del aminoglucósido por Piperacilina y Tazobactam para inyección.

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

Solo para un solo uso. Deseche cualquier solución no utilizada

Desde el punto de vista microbiológico, una vez abiertas, las soluciones reconstituidas y diluidas se deben utilizar inmediatamente. Si no se usan de inmediato, las condiciones y tiempos en uso serán responsabilidad del usuario

Efectos indeseables:

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia es la diarrea (que ocurre en 1 de cada 10 pacientes).

Entre las reacciones adversas más graves, se producen colitis pseudomembranosa y necrólisis epidérmica tóxica en 1 a 10 pacientes de cada 10.000. Las frecuencias de pancitopenia, shock anafiláctico y síndrome de Stevens-Johnson no pueden estimarse a partir de los datos disponibles actualmente.

En la siguiente tabla, las reacciones adversas se enumeran por sistema de clasificación de órganos y término preferido por MedDRA. Dentro de cada grupo de frecuencias, se presentan efectos indeseables en orden decreciente de gravedad.

Sistema de órganos	Muy común ($\geq 1/10$)	Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones.		Infección por <i>Candida</i> *		Colitis pseudomembranosa	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático.		Trombocitopenia, anemia *	Leucopenia	Agranulocitosis	Pancitopenia *, neutropenia, hemolítica anemia *, trombocitosis *, eosinofilia *
Trastornos del sistema inmunitario.					Choque anafiláctico *, choque anafiláctico *, reacción anafiláctica *, reacción anafiláctica *, hipersensibilidad *
Trastornos del metabolismo y de la nutrición.			Hipocalcemia		
Trastornos psiquiátricos		Insomnio			
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza			

Trastornos vasculares			Hipotensión, flebitis, tromboflebitis, enrojecimiento		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Epistaxis	Neumonía eosinofílica
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Dolor abdominal, vómitos, estreñimiento, náuseas, dispepsia		Estomatitis	
Trastornos hepatobiliares.					Hepatitis *, ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.		Erupción cutánea, prurito	Eritema multiforme *, urticaria, erupción maculopapular *	Necrolisis epidérmica toxica*	Síndrome de Stevens-Johnson *, dermatitis exfoliativa, reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) *, pústulosis aguda generalisedexantematososa (AGEP) *, dermatitis ampollosa, púrpura
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo.			Artralgia, mialgia		
Trastornos renales y urinarios.					Insuficiencia renal, nefritis tubulointersticial *
Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio		Pirexia, reacción en el lugar de inyección	Resfriado		
Investigaciones		Aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato	Disminución de la glucosa en sangre, aumento de la bilirrubina en		Tiempo de sangrado prolongado, aumento de gamma-

		aminotransferas a, disminución de proteína total, disminución de albúmina en sangre, prueba directa de Coombs positiva, aumento de creatinina en sangre, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de urea en sangre, tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado	sangre, prolongación de la protrombintima		glutamyltransferasa
--	--	---	--	--	---------------------

* ADR identificado después de la comercialización

La terapia con Piperacilina se ha asociado con una mayor incidencia de fiebre y erupción cutánea en pacientes con fibrosis quística.

Notificación de sospechas de reacciones adversas.

Es importante informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el monitoreo continuo del balance beneficio / riesgo del medicamento. Los profesionales de la salud deben informar cualquier sospecha de reacciones adversas a través del Esquema de la Tarjeta Amarilla en: www.mhra.gov.uk/yellowcard.

Posología y modo de administración:

Posología

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

Pacientes adultos y adolescentes.

Infecciones

La dosis habitual es de 4 g de Piperacilina / 0,5 g de Tazobactam administrada cada 8 horas.

Para la neumonía nosocomial y las infecciones bacterianas en pacientes neutropénicos, la dosis recomendada es de 4 g de Piperacilina / 0,5 g de Tazobactam administrada cada 6 horas. Este régimen también puede ser aplicable para tratar pacientes con otras infecciones indicadas cuando es particularmente grave.

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

Frecuencia del tratamiento	Piperacilina y Tazobactam para inyección 4 g / 0.5 g
Cada 6 horas	Neumonía severa
	Adultos neutropénicos con fiebre que se sospecha que se debe a una infección bacteriana.
Cada 8 horas	Infecciones complicadas del tracto urinario (incluida la pielonefritis)
	Infecciones intra-abdominales complicadas
	Infecciones de piel y tejidos blandos (incluidas las infecciones del pie diabético)

Para los pacientes en hemodiálisis, se debe administrar una dosis adicional de Piperacilina / Tazobactam 2 g / 0.25 g después de cada período de diálisis, porque la hemodiálisis elimina el 30% -50% de Piperacilina en 4 horas.

Pacientes con insuficiencia renal.

La dosis intravenosa debe ajustarse al grado de insuficiencia renal real de la siguiente manera (cada paciente debe ser monitoreado de cerca para detectar signos de toxicidad de la sustancia; la dosis y el intervalo del medicamento deben ajustarse en consecuencia):

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Piperacilina y Tazobactam para inyección (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

Para los pacientes en hemodiálisis, se debe administrar una dosis adicional de Piperacilina / Tazobactam 2 g / 0.25 g después de cada período de diálisis, porque la hemodiálisis elimina el 30% -50% de Piperacilina en 4 horas.

Pacientes con insuficiencia hepática.

No es necesario ajustar la dosis

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis para los ancianos con función renal normal o valores de aclaramiento de creatinina superiores a 40 ml / min.

Población pediátrica (2-12 años de edad)

Infecciones

La siguiente tabla resume la frecuencia del tratamiento y la dosis por peso corporal para pacientes pediátricos de 2 a 12 años de edad por indicación o condición:

Dosis por peso y frecuencia de tratamiento	Indicación / condición
80 mg Piperacilina / 10 mg Tazobactam	Niños neutropénicos con fiebre sospechosa de

por kg peso corporal / cada 6 horas	infecciones bacterianas *
100 mg Piperacilina / 12.5 mg Tazobactam por kg peso corporal / cada 8 horas	Infecciones complicadas intra-abdominal *

* No debe exceder el máximo de 4 g / 0.5 g por dosis durante 30 minutos.

Duración del tratamiento

La duración habitual del tratamiento para la mayoría de las indicaciones está en el Pacientes con insuficiencia renal.

La dosis intravenosa debe ajustarse al grado de insuficiencia renal real de la siguiente manera (cada paciente debe ser monitoreado de cerca para detectar signos de toxicidad de la sustancia; la dosis y el intervalo del medicamento deben ajustarse en consecuencia):

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Piperacilina y Tazobactam para inyección (dosis recomendadas)
> 50	No se necesita ajuste de dosis.
≤ 50	70 mg Piperacilina / 8.75 mg Tazobactam / kg cada 8 horas.

Para los niños en 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.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Piperacilina y Tazobactam para inyección en niños de 0 a 2 años.

No hay datos disponibles de estudios clínicos controlados.

Rango de 5-14 días. Sin embargo, la duración del tratamiento debe guiarse por la gravedad de la infección, el (los) patógeno (s) y el progreso clínico y bacteriológico del paciente.

Método de administración

Piperacilina y Tazobactam para inyección 2 g / 0.25 g se administran por infusión intravenosa (durante 30 minutos).

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Relajantes musculares no despolarizantes

La Piperacilina cuando se usa concomitantemente con vecuronio se ha implicado en la prolongación del bloqueo neuromuscular del vecuronio. Debido a sus mecanismos de acción similares, se espera que el bloqueo neuromuscular producido por cualquiera de los relajantes musculares no despolarizantes se pueda prolongar en presencia de Piperacilina.

Anticoagulantes orales

Durante la administración simultánea de heparina, anticoagulantes orales y otras sustancias que pueden afectar el sistema de coagulación de la sangre, incluida la función de los trombocitos, se deben realizar pruebas de coagulación apropiadas con mayor frecuencia y controlarlas regularmente.

Metotrexato

La Piperacilina puede reducir la excreción de metotrexato; por lo tanto, los niveles séricos de metotrexato deben controlarse en pacientes para evitar la toxicidad de la sustancia.

Probenecid

Al igual que con otras penicilinas, la administración concurrente de probenecid y Piperacilina / Tazobactam produce una vida media más larga y un aclaramiento renal más bajo tanto para Piperacilina como para Tazobactam; sin embargo, las concentraciones plasmáticas máximas de cualquiera de las sustancias no se ven afectadas.

Aminoglucósidos

La Piperacilina, sola o con Tazobactam, no alteró significativamente la farmacocinética de tobramicina en sujetos con función renal normal y con insuficiencia renal leve o moderada. La farmacocinética de Piperacilina, Tazobactam y el metabolito M1 tampoco se vieron significativamente alterados por la administración de tobramicina.

La inactivación de tobramicina y gentamicina por Piperacilina se ha demostrado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Vancomicina

No se han observado interacciones farmacocinéticas entre Piperacilina / Tazobactam y vancomicina.

Sin embargo, un número limitado de estudios retrospectivos ha detectado un aumento en la incidencia de daño renal agudo en pacientes concomitantemente con Piperacilina / Tazobactam y vancomicina en comparación con la vancomicina sola.

Efectos en pruebas de laboratorio.

Los métodos no enzimáticos para medir la glucosa urinaria pueden conducir a resultados falsos positivos, como ocurre con otras penicilinas. Por lo tanto, se requiere la medición enzimática de la glucosa en orina bajo Piperacilina y Tazobactam para la terapia de inyección.

Varios métodos químicos de medición de proteínas en orina pueden conducir a resultados falsos positivos. La medición de proteínas con varillas de inmersión no se ve afectada.

La prueba directa de Coombs puede ser positiva.

Las pruebas de EIA de Platelia Aspergillus de Bio-Rad Laboratories pueden dar resultados falsos positivos para los pacientes que reciben Piperacilina y Tazobactam para inyección. Se han reportado reacciones cruzadas con polisacáridos y polifuranosos que no son Aspergillus con la prueba de EIA Platelia Aspergillus de Bio-Rad Laboratories.

Los resultados positivos de las pruebas para los ensayos enumerados anteriormente en pacientes que reciben Piperacilina y Tazobactam para inyección deben confirmarse mediante otros métodos de diagnóstico.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

No hay o hay una cantidad limitada de datos sobre el uso de Piperacilina y Tazobactam para inyección en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad en el desarrollo, pero no hay evidencia de teratogenicidad, a dosis tóxicas para la madre.

Piperacilina y Tazobactam cruzan la placenta. Esto debe usarse durante el embarazo si está claramente indicado, es decir, solo si el beneficio esperado supera los posibles riesgos para la mujer embarazada y el feto.

Lactancia materna

La Piperacilina se excreta en bajas concentraciones en la leche humana; No se han estudiado las concentraciones de Tazobactam en la leche humana. Las mujeres que están

amamantando deben recibir tratamiento solo si el beneficio esperado supera los posibles riesgos para la mujer y el niño.

Fertilidad

Un estudio de fertilidad en ratas no mostró ningún efecto sobre la fertilidad y el apareamiento después de la administración intraperitoneal de Tazobactam o la combinación de Piperacilina / Tazobactam.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se han realizado estudios sobre el efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Sobredosis:

Síntomas

Ha habido informes posteriores a la comercialización de sobredosis con Piperacilina / Tazobactam. La mayoría de los eventos experimentados, como náuseas, vómitos y diarrea, también se han informado con la dosis recomendada habitual. Los pacientes pueden experimentar excitabilidad neuromuscular o convulsiones si se administran por vía intravenosa dosis más altas que las recomendadas (particularmente en presencia de insuficiencia renal).

Tratamiento

En caso de sobredosis, se debe suspender el tratamiento con Piperacilina / Tazobactam. No se conoce ningún antídoto específico.

El tratamiento debe ser de apoyo y sintomático de acuerdo con la presentación clínica del paciente.

Las concentraciones séricas excesivas de Piperacilina o Tazobactam pueden reducirse por hemodiálisis.

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico, combinaciones de penicilinas, incluidos los inhibidores de la β -lactamasa.

ATC: J01CR05

Mecanismo de acción:

La Piperacilina, es una penicilina semi-sintética de amplio espectro, ejerce actividad bactericida por inhibición de la síntesis tanto del tabique como de la pared celular.

El Tazobactam, es un β -lactámico estructuralmente relacionado con las penicilinas, es un inhibidor de β -lactamasas, que comúnmente causan resistencia a las penicilinas y cefalosporinas, pero no inhibe las enzimas Amp C o las metalo- β -lactamasas. Tazobactam extiende el espectro de antibióticos de la Piperacilina para incluir muchas bacterias productoras de β -lactamasas que han adquirido resistencia a la Piperacilina sola.

Propiedades farmacodinámicas

Relación PK / PD:

El tiempo por encima de la concentración inhibitoria mínima ($T > MIC$) se considera el principal determinante farmacodinámico de la eficacia para la Piperacilina.

Mecanismo de resistencia

Los dos mecanismos principales de resistencia a la Piperacilina / Tazobactam son:

Inactivación del componente de Piperacilina por aquellas β -lactamasas que no son inhibidas por el Tazobactam: β -lactamasas en la clase B, C y D molecular. Además, el Tazobactam no

proporciona protección contra las β -lactamasas de espectro extendido (ESBL) en los grupos de enzimas de clase A y D moleculares.

Alteración de las proteínas de unión a la penicilina (PBP), que resulta en la reducción de la afinidad de la Piperacilina por la diana molecular en las bacterias.

Además, las alteraciones en la permeabilidad de la membrana bacteriana, así como la expresión de las bombas de salida de múltiples fármacos, pueden causar o contribuir a la resistencia bacteriana a la Piperacilina / Tazobactam, especialmente en bacterias gram-negativas.

Puntos de cortes

Puntos de interrupción de EUCAST clínico MIC para Piperacilina / Tazobactam (2009-12-02 v1).

Para propósitos de pruebas de sensibilidad, la concentración de Tazobactam se fija en 4 mg / L.

Patógeno	Puntos de cortes relacionados con la especie (S</R>)
<i>Enterobacteriaceae</i>	8/16
<i>Pseudomonas</i>	16/16
Gram-negativo y gram-positivo anaerobios	8/16
Puntos de cortes no relacionados con especies	4/16

La susceptibilidad de los estreptococos se infiere de la susceptibilidad a la penicilina.

La susceptibilidad de los estafilococos se infiere de la susceptibilidad a la oxacilina.

Susceptibilidad

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para las especies seleccionadas, y es deseable la información local sobre la resistencia, particularmente cuando se tratan infecciones graves. Según sea necesario, debe buscarse el asesoramiento de expertos cuando la prevalencia local de resistencia es tal que la utilidad del agente en al menos algunos tipos de infecciones es cuestionable.

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

Absorción: Las concentraciones máximas de Piperacilina y Tazobactam tras la administración de 4g/0,5g a lo largo de 30 minutos mediante perfusión intravenosa son de 298 μ g/mL y 34 μ g/mL respectivamente.

Distribución: Las concentraciones plasmáticas máximas de piperacilina y tazobactam se obtienen inmediatamente después de finalizar la infusión o inyección intravenosa. Cuando se administra junto con tazobactam, los niveles plasmáticos de piperacilina son similares a los que se obtienen con dosis equivalentes de piperacilina administrada sola. Sin embargo los niveles plasmáticos de tazobactam son superiores cuando se administra en combinación. Se produce un incremento superior al proporcional (aproximadamente un 28%) de los niveles plasmáticos de piperacilina y tazobactam con el aumento de la dosis desde 2,5 g hasta 4,5 g de piperacilina/tazobactam. En voluntarios sanos, la semivida de

eliminación plasmática es de 0,7 a 1,2 horas después de dosis únicas o múltiples y no se ve afectada la dosis o la duración de la infusión.

La unión a proteínas plasmáticas con concentraciones de hasta 100 µg/ml es para piperacilina y tazobactam del 21% y del 23%, respectivamente. Piperacilina/tazobactam se distribuyen en los tejidos y líquidos corporales, incluyendo la mucosa intestinal, la vesícula biliar, el pulmón y la bilis. La combinación piperacilina/tazobactam atraviesa la placenta. Las concentraciones alcanzadas en el líquido cefalorraquídeo son bajas, aumentando el paso con la inflamación de las meninges.

Metabolismo: La piperacilina no sufre biotransformación en humanos. Tazobactam es metabolizado en un único metabolito, microbiológicamente inactivo.

Excreción: Piperacilina y tazobactam son eliminados por el riñón, mediante filtración glomerular y secreción activa. La piperacilina es excretada rápidamente y sin cambios, apareciendo en la orina el 69% de la dosis administrada. La piperacilina se elimina también en la bilis. El tazobactam y su metabolito son eliminados principalmente por excreción renal, recobrándose en orina el 80% de la dosis del fármaco no modificado y el resto como metabolito

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

Ver Advertencias.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 27 de agosto de 2020.