

PIPERACILINA + TAZOBACTAM

2,25 Polvo liofilizado para solución Inyectable

4,5 Polvo liofilizado para solución Inyectable

Antibiótico β -lactámico - inhibidor de β -lactamasa

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Información exclusiva para Perú:

Cada vial de Piperacilina 2 g + Tazobactam 0,25 g Polvo para Solución para Perfusión contiene:

Piperacilina.....2 g (Como piperacilina sódica)

Tazobactam.....0,25 g (Como tazobactam sódico)

Cada vial de Polvo para Solución para Perfusión contiene 2,79 mEq (64 mg) de sodio por gramo de piperacilina, que puede aumentar la cantidad total de sodio en el paciente.

Cada vial de Piperacilina 4 g + Tazobactam 0,5 g Polvo para Solución para Perfusión contiene:

Piperacilina.....4 g (Como piperacilina sódica)

Tazobactam.....0,5 g (Como tazobactam sódico)

Cada vial de Polvo para Solución para Perfusión contiene 2,84 mEq (65 mg) de sodio por gramo de piperacilina, que puede aumentar la cantidad total de sodio en el paciente.

Información exclusiva para Chile:

Cada frasco ampolla (4,5 g) contiene:

Piperacilina (como Sal Sódica).....4 g*

Tazobactam (como Sal Sódica).....500 mg**

* (Como piperacilina sódica)

** (Como tazobactam sódico)

Información exclusiva para Bolivia:

Polvo liofilizado para solución inyectable, 2,25 g. Los estuches contienen 10 frascos ampolla.

Polvo liofilizado para solución inyectable, 4,5 g. Los estuches contienen 10 frascos ampolla.

Uso intravenoso.

Cada frasco ampolla de Piperacilina + Tazobactam 2.25 Eurofarma contiene:

Piperacilina sódica.....2,085 g*

Tazobactam sódico.....269,20 mg**

*(Como piperacilina sódica)

** (Como tazobactam sódico)

Cada frasco ampolla Piperacilina + Tazobactam 4.5 Eurofarma contiene:

Piperacilina sódica.....4,17 g*

Tazobactam sódico.....538,40 mg**

* (Como piperacilina sódica)

** (Como tazobactam sódico)

Información exclusiva para Uruguay:

Polvo liofilizado para solución inyectable, 4,5 g. Los estuches contienen 10 frascos ampolla.

Cada frasco ampolla de Piperacilina + Tazobactam 4.5 Eurofarma contiene:

Piperacilina

sódica.....4,17 g*

Tazobactam sódico.....538,40 mg**

*Cada 4,17 g de piperacilina sódica equivalen a 4 g de piperacilina.

**Cada 538,40 mg de tazobactam sódico equivalen a 500 mg de tazobactam.

Información exclusiva para Paraguay.

Cada frasco ampolla de 2 g + 250 mg contiene:

Piperacilina (Equivalente a 2,085 g de piperacilina sódica).....2 g
 Tazobactam (Equivalente a 268,30 mg de tazobactam sódico).....250 mg

Cada frasco ampolla de 4 g + 500 mg contiene:

Piperacilina (Equivalente a 4,17 g de Piperacilina sódica).....4 g
 Tazobactam (Equivalente a 536,60 mg de tazobactam sódico).....500 mg

FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para Solución para Perfusión - Perú

Liofilizado para Solución Inyectable - Chile

Polvo liofilizado para solución Inyectable - Uruguay, Bolivia y Paraguay

CARACTERÍSTICAS/ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El producto no contiene excipientes ni conservantes.

-Para Perú: Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico, antibacterianos Beta-lactámicos

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.

El tazobactam, un beta-lactámico relacionado estructuralmente con las penicilinas, es un inhibidor de numerosas beta-lactamasas, que con frecuencia causan resistencia a las penicilinas y las cefalosporinas, pero no inhibe las enzimas AmpC o metalo beta-lactamasas.

Tazobactam amplía el espectro antibiótico de la piperacilina, de forma que incluye numerosas bacterias productoras de beta-lactamasas que han adquirido resistencia a la piperacilina sola.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

El tiempo en el que se sobrepasan los valores de concentración mínima inhibitoria ($T > CMI$) se considera el principal determinante farmacodinámico de la eficacia de piperacilina.

Mecanismo de resistencia

Los dos mecanismos principales de resistencia a piperacilina/tazobactam son:

- Inactivación del componente piperacilina por aquellas betalactamasas que no son inhibidas por el tazobactam: beta-lactamasas de las clases moleculares B, C y D. Además, el tazobactam no confiere protección contra las beta-lactamasas de amplio espectro (ESBLs) de los grupos enzimáticos de las clases moleculares A y D.

- Alteración de las proteínas de unión a la penicilina (PBPs), lo que produce una reducción de la afinidad de piperacilina por la diana molecular de la bacteria.

Por otra parte, las alteraciones de la permeabilidad de la pared bacteriana, así como la expresión de bombas de eflujo de multiresistencia, podrían causar o contribuir a producir la resistencia bacteriana a piperacilina/tazobactam, especialmente en bacterias Gram-negativas.

Puntos de corte

Puntos de corte MIC de EUCAST para piperacilina/tazobactam

Patógeno	Puntos de corte MIC (mg/l)	
	S ≤	R >
Enterobacteriaceae	8 ¹	16 ¹
Pseudomonas spp. ²	16 ¹	16 ¹
Acinetobacter spp.	IE	IE
Staphylococcus spp.	Nota ^{3,4}	Nota ^{3,4}
Enterococcus spp. ⁵	Nota ⁵	Nota ⁵
Streptococcus grupos A, B, C y G ⁶	Nota ⁷	Nota ⁷
Streptococcus pneumoniae	Nota ^{8,9}	Nota ^{8,9}
Viridans grupo streptococci	Nota ¹⁰	Nota ¹⁰
Haemophilus influenzae ¹¹	Nota ¹²	Nota ¹²
Moraxella catarrhalis	Nota ¹²	Nota ¹²
Anaerobios Gram-positivo excepto Clostridium difficile	8 ¹	16 ¹
Anaerobios Gram-negativo	8 ¹	16 ¹
PK/PD (No relacionados con la especie) puntos de corte	4 ¹	16 ¹

- 1 Para pruebas de susceptibilidad, la concentración de tazobactam se fija en 4 mg/l.
- 2 Puntos de corte se basan en el tratamiento de dosis altas (4g x 4, con o sin tazobactam).
- 3 La mayoría de estafilococos son productores de penicilinas, que los hacen resistentes a bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina, ampicilina, amoxicilina, piperacilina y ticarcilina. Cuando la prueba de estafilococos es susceptible a la bencilpenicilina y la cefoxitina, se puede informar que son susceptibles a los agentes anteriores. Sin embargo, la eficacia de las formulaciones orales, particularmente fenoximetilpenicilina, es incierta. Los aislados resistentes a la bencilpenicilina pero susceptibles a la cefoxitina son susceptibles a las combinaciones de inhibidores de β -lactamasa, isoxazolilpenicilinas (oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina y flucloxacilina), nafcilina y muchas cefalosporinas. Con excepción de ceftarolina y ceftobiprol, los aislados resistentes a la cefoxitina son resistentes a todos los agentes betalactámicos.
- 4 *S. saprophyticus* susceptibles a la ampicilina son negativos a mecA y susceptibles a ampicilina, amoxicilina y piperacilina (sin o con un inhibidor de beta-lactamasa).
- 5 La susceptibilidad a ampicilina, amoxicilina y piperacilina con y sin inhibidor de la beta-lactamasa puede inferirse de la ampicilina.
- 6 Los grupos de *Streptococcus* A, B, C y G no producen beta-lactamasa. La adición de un inhibidor de beta-lactamasa no añade beneficio clínico.
- 7 La susceptibilidad de los grupos de estreptococos A, B, C y G a las penicilinas se infiere de la susceptibilidad a la bencilpenicilina con la excepción de la fenoximetilpenicilina y las isoxazolilpenicilinas para el grupo B del estreptococo.
- 8 Los puntos de corte para las penicilinas distintas de la bencilpenicilina se relacionan solo con cepas no relacionadas con la meningitis. Los aislados totalmente susceptibles a la bencilpenicilina (CMI ≤ 0.06 mg/l y/o susceptibles a la pantalla del disco de oxacilina) pueden ser susceptibles a los agentes betalactámicos para los cuales se enumeran los puntos críticos clínicos (incluidos los que tienen "Nota").
- 9 Susceptibilidad inferida de la CMI de ampicilina.
- 10 Para los aislados susceptibles a la bencilpenicilina, la susceptibilidad puede inferirse a partir de bencilpenicilina o ampicilina. Para los aislados resistentes a bencilpenicilina, la susceptibilidad se deduce de la ampicilina.
- 11 Puntos de interrupción se basan en la administración intravenosa.
- 12 La susceptibilidad se puede deducir de amoxicilina-ácido clavulánico.
- "IE" indica que no hay pruebas suficientes de que el organismo o grupo sea un buen objetivo para la terapia con el agente. Se puede reportar un MIC con comentario pero sin clasificación S, I o R.

Sensibilidad

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar para determinadas especies a lo largo del tiempo y según el área geográfica, por lo que es deseable disponer de información local sobre resistencia, especialmente para el tratamiento de infecciones graves. Se debe solicitarse asesoramiento a los expertos, según se precise, en caso de que la prevalencia local de la resistencia sea de tal magnitud que resulte cuestionable la utilidad del agente en, al menos, ciertos tipos de infecciones.

Grupos de especies de interés en función de la sensibilidad a Piperacilina/Tazobactam			
	Especies frecuentemente sensibles	Especies en las que la resistencia adquirida puede ser un problema	Microorganismos con resistencia inherente
Microorganismos Aerobios Gram-positivos	<i>Enterococcus faecalis</i> ; <i>Listeria monocytogenes</i> ; <i>Staphylococcus aureus</i> , sensibles a meticilina*; <i>Staphylococcus species.</i> , negativos a la coagulasa, sensibles a la meticilina; <i>Streptococcus pyogenes</i> ; <i>Streptococci</i> del grupo B	<i>Enterococcus faecium</i> **+; <i>Streptococcus pneumoniae</i> ; <i>Streptococcus viridans</i> , grupo.	<i>Corynebacterium jeikeium</i>
Microorganismos Aerobios Gram-negativos	<i>Citrobacter koseri</i> ; <i>Haemophilus influenzae</i> ; <i>Moraxella catarrhalis</i> ; <i>Proteus mirabilis</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i> **+; <i>Burkholderia cepacia</i> ; <i>Citrobacter freundii</i> ; <i>Enterobacter species</i> ; <i>Escherichia coli</i> ; <i>Klebsiella pneumoniae</i> ; <i>Morganella morganii</i> ; <i>Proteus vulgaris</i> ; <i>Providencia ssp.</i> ; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; <i>Serratia species</i> .	<i>Legionella spp.</i> ; <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> +**
Microorganismos Anaerobios Gram-positivos	<i>Clostridium species</i> . <i>Eubacterium species</i> . <i>Peptostreptococcus species</i> .	-	
Microorganismos Anaerobios Gram-negativos	<i>Bacteroides fragilis</i> , grupo <i>Fusobacterium species</i> . <i>Porphyromonas species</i> . <i>Prevotella species</i>	-	-
Otros microorganismos	-	-	<i>Chlamydophila pneumoniae</i> ; <i>Mycoplasma pneumoniae</i> .

* Todos los estafilococos meticilina-resistentes son resistentes a piperacilina/tazobactam.

** Especies que muestran una sensibilidad intermedia natural.

+ Especies en las que se han observado tasas de resistencia elevadas (más del 50%) en una o más áreas/países/regiones de la Unión Europea.

Propiedades farmacocinéticas

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 μ g/mL y 34 μ g/mL, respectivamente.

Distribución

Tanto la piperacilina como el tazobactam presentan una tasa de unión a proteínas plasmáticas de 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 del tazobactam es insignificante.

Piperacilina/tazobactam se distribuye ampliamente en tejidos y fluidos corporales, incluyendo mucosa intestinal, vesícula biliar, pulmón, la bilis y el hueso. Las concentraciones medidas en los tejidos son normalmente 50% a 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.

Metabolismo

La piperacilina se metaboliza en un desetil metabolito microbiológicamente menos activo. El tazobactam es metabolizado en un único metabolito, microbiológicamente inactivo.

Eliminación

Piperacilina y tazobactam se eliminan a través de los riñones por filtración glomerular y secreción tubular.

La piperacilina es rápidamente excretada como fármaco inalterado, eliminándose por la orina el 68% de la dosis administrada. El tazobactam y su metabolito se eliminan principalmente por excreción renal, el 80% de la dosis como fármaco inalterado y el resto como metabolito único. La piperacilina, el tazobactam y el desetil piperacilina también se eliminan por la bilis.

Después de una administración única o múltiple de piperacilina/tazobactam en individuos sanos, la semivida plasmática de piperacilina y tazobactam varió entre 0,7 y 1,2 horas y no sufrió alteraciones con la dosis ni con la duración de la perfusión. Las semividas de eliminación de piperacilina y tazobactam aumentan con la disminución del aclaramiento renal.

No se producen cambios significativos de la farmacocinética de la piperacilina debido al tazobactam. La piperacilina parece reducir ligeramente el aclaramiento del tazobactam.

Poblaciones especiales

La semivida de piperacilina y tazobactam aumenta en aproximadamente un 25% y un 18%, respectivamente, en pacientes con cirrosis hepática en comparación con sujetos sanos.

La semivida de piperacilina y tazobactam aumenta con la disminución del aclaramiento de creatinina. El incremento de la semivida es de dos y cuatro veces para piperacilina y tazobactam, respectivamente, con un aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/min en comparación con pacientes con una función renal normal.

La hemodiálisis elimina entre el 30% y el 50% de piperacilina/tazobactam, con un 5% adicional de la dosis de tazobactam eliminada en forma de su metabolito. La diálisis peritoneal elimina aproximadamente el 6% y el 21% de las dosis de piperacilina y tazobactam, respectivamente, con eliminación de hasta el 18% de la dosis de tazobactam en forma de su metabolito.

Población pediátrica

En un análisis de farmacocinética poblacional, el aclaramiento estimado en pacientes con una edad entre 9 meses y 12 años fue comparable al de los adultos, con un valor poblacional medio (error estándar) de 5,64 (0,34) ml/min/kg. El aclaramiento de piperacilina estimado es del 80% de este valor en pacientes pediátricos de 2-9 meses de edad. El valor poblacional medio (error estándar) del volumen de distribución de piperacilina es de 0,243 (0,011) l/kg y es independiente de la edad.

Pacientes de edad avanzada

La semivida media de piperacilina y tazobactam fue un 32% y un 55% mayor, respectivamente, en sujetos de edad avanzada en comparación con los más jóvenes. Esta diferencia podría deberse a variaciones en el aclaramiento de creatinina relacionadas con la edad.

Raza

No se observaron diferencias en la farmacocinética de piperacilina y tazobactam entre los voluntarios sanos asiáticos (n = 9) y los de raza blanca (n = 9) que recibieron dosis únicas de 4 g/0,5 g.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Piperacilina + Tazobactam está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones bacterianas en adultos y niños de más de 2 años de edad:

Adolescentes y adultos

- Neumonía grave incluyendo neumonía hospitalaria y asociada al respirador
- Infecciones complicadas del tracto urinario (incluida la pielonefritis)
- Infecciones intraabdominales complicadas
- Infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos (incluidas las infecciones del pie diabético)

Tratamiento de pacientes con bacteriemia que cursa en asociación o se sospeche que esté asociada a alguna de las infecciones descritas anteriormente.

Piperacilina + Tazobactam podrá ser utilizado en el manejo de pacientes neutropénicos con fiebre que se sospeche que se debe a una infección bacteriana.

Niños de 2 a 12 años

- Infecciones intraabdominales complicadas

Piperacilina + Tazobactam podrá ser utilizado en el manejo de niños neutropénicos con fiebre que se sospeche que se debe a una infección bacteriana.

Se debe tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN/DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis y frecuencia de administración de **Piperacilina + Tazobactam** depende de la gravedad, de la 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 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 4g/0,5g
Cada 6 horas	Neumonía grave
	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 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

Para Chile, Perú y Bolivia: A los pacientes en hemodiálisis se les debe administrar una dosis adicional de 2 g/0.25g de Piperacilina/Tazobactam después de cada período de diálisis, dado que la hemodiálisis elimina el 30%-50% de la piperacilina en un plazo de 4 horas.

Pacientes con Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis

Dosis en 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.

Población pediátrica (Niños de 2 a 12 años)

Infecciones

La tabla siguiente resume la frecuencia de tratamiento y la dosis por peso corporal en pacientes pediátricos de 2 a 12 años, 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 sospecha 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.

Pacientes con 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)
> 50	No es necesario ajustar la dosis
≤ 50	70 mg de piperacilina/8,75 mg de tazobactam/kg cada 8 horas

A los niños en hemodiálisis se les debe administrar una dosis adicional de 40 mg de piperacilina/ 5 mg de tazobactam/Kg después de cada período de diálisis.

Niños menores a 2 años

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

No hay datos disponibles de ensayos clínicos controlados.

Duración del tratamiento

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.

No interrumpir el tratamiento sin el conocimiento de su médico.

Vía de administración

Para Chile, Perú y Bolivia

Piperacilina/Tazobactam 2g/ 0,25g se administra por perfusión intravenosa (a lo largo de 30 minutos).

Piperacilina/Tazobactam 4g/ 0,5g se administra por perfusión intravenosa (a lo largo de 30 minutos).

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento, ver precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

Si tiene cualquier duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.

Para Uruguay:

Piperacilina + Tazobactam se administra por infusión intravenosa lenta (por ej. de 20 a 30 minutos).

Información exclusiva para Uruguay

Nº de lote, fecha de fabricación y período de validez del frasco ampolla sin abrir: ver envase.

No usar este medicamento con plazo de validez vencido. Almacenar en su envase original.

Conservar a temperatura ambiente (15 – 30) °C antes de la reconstitución.

Reconstitución: luego de preparada, mantener a temperatura ambiente (15 – 30) °C durante 24 horas, o bajo refrigeración (2 – 8) °C durante 48 horas. Después de este período se debe descartar toda solución no utilizada.

Dilución: luego de preparada, mantener a temperatura ambiente (15 – 30) °C durante 24 horas, o bajo refrigeración (2 – 8) °C durante 48 horas. Después de este período se debe descartar toda solución no utilizada.

Si la solución no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento antes de la administración serán responsabilidad del usuario. Las soluciones no utilizadas deben descartarse.

Las condiciones de almacenamiento después de su apertura/preparación informadas garantizan solamente los aspectos fisicoquímicos de las preparaciones/productos. Desde el punto de vista microbiológico, las preparaciones/productos deben ser utilizados inmediatamente y solo podrán ser almacenados según las condiciones descriptas, si son manipulados con técnicas asépticas controladas y validadas. La garantía de las condiciones asépticas es de entera responsabilidad del profesional de salud y/o institución.

Características físicas y organolépticas: polvo blanco, suelto contenido en un frasco-ampolla incoloro, libre de contaminación visible. La solución reconstituida es límpida, libre de partículas o fibras.

Antes de usar observe el aspecto del medicamento.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

La reconstitución y la dilución deben efectuarse en condiciones asépticas. Antes de su administración, la solución debe inspeccionarse visualmente en busca de partículas y cambio de color. Solamente se debe utilizar la solución si es transparente y está exenta de partículas. Mantenga el prospecto hasta la utilización total del medicamento.

INSTRUCCIONES PARA LA RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN PARA USO INTRAVENOSO **Inyección intravenosa/vía intravenosa**

Debe reconstituirse cada frasco ampolla (vial) con el volumen de disolvente que se muestra en la tabla siguiente, mediante el uso de uno de los disolventes compatibles para reconstitución. Agitar con movimientos rotatorios hasta que se disuelva. Si se agita de manera constante, se suele reconstituir en un plazo de 3 minutos (véanse los detalles de manipulación más adelante).

Contenido del frasco ampolla (vial)	Volumen de disolvente* que debe añadirse al frasco ampolla (vial)
Para Chile, Perú y Bolivia: 2 g/0,25 g (2 g de piperacilina y 0,25 g de tazobactam)	10 mL
4 g/0,5 g (4 g de piperacilina y 0,5 g de tazobactam)	20 mL

* Disolventes compatibles para reconstitución:

- Agua estéril para inyección
- Solución inyectable de cloruro sódico al 0,9% (9 mg/ml)
- Solución inyectable de glucosa al 5% (50 mg/ml)

Para Chile y Bolivia:

- Solución inyectable de glucosa al 5% (50mg/mL) en cloruro de sodio al 0.9% (9mg/mL).

Infusión intravenosa

-Para Uruguay: Cada frasco-ampolla de Piperacilina + Tazobactam 4.5 Eurofarma deberá ser reconstituido en 20 mL de uno de los diluyentes. Luego de la reconstitución se espera un volumen final de aproximadamente 23 mL de solución dentro del frasco.

La solución reconstituida debe ser retirada del frasco-ampolla con una jeringa. Cuando se reconstituye como se ha recomendado, el contenido del frasco-ampolla retirado con la jeringa proporcionará la cantidad prevista de piperacilina y tazobactam.

Se recomienda utilizar aguja de calibre 0.8 mm para perforación de la tapa butílica.

La solución reconstituida puede ser diluida al volumen deseado (p. ej., 50 mL a 150 mL) con uno de los solventes compatibles para uso intravenoso mencionados a continuación:

- Solución de Cloruro de Sodio 0,9 % (solución fisiológica)
- Agua Estéril para inyección *
- Solución Glucosada al 5% (Solución de dextrosa al 5%)

* El volumen máximo recomendado de agua para inyección por dosis es 50 mL.

-Para Chile, Perú y Bolivia: Las soluciones reconstituidas se deben extraer del vial con una jeringa.

Después de la reconstitución del modo indicado, el contenido del vial extraído con una jeringa proporcionará la cantidad nominal de piperacilina y tazobactam.

Las soluciones reconstituidas pueden diluirse posteriormente hasta el volumen deseado (por ejemplo, de 50 ml a 150 ml) con uno de los siguientes disolventes compatibles:

- Solución de 9 mg/ml de cloruro sódico (0,9%) en Agua estéril para inyección
- Solución de 50 mg/ml de glucosa (5%) en Agua estéril para inyección
- Solución de dextrano (grado 40) 60 mg/ml (6%) en solución de 9 mg/ml de cloruro sódico (0,9%).

Para las incompatibilidades: ver incompatibilidades farmacéuticas

Para un solo uso únicamente. Desechar cualquier solución no utilizada

Incompatibilidades Farmacéuticas

Este medicamento no se debe mezclar con otros excepto con los mencionados (disolventes)

Este producto no se debe mezclar o administrar conjuntamente con aminoglucósidos. La mezcla de antibióticos betalactámicos con aminoglucósidos in vitro puede dar lugar a una inactivación sustancial del aminoglucósido.

Piperacilina + Tazobactam no se debe mezclar con otras sustancias en una jeringa o frasco para perfusión, ya que no se ha establecido su compatibilidad.

Piperacilina + Tazobactam se debe administrar a través de un equipo de perfusión separado de cualquier otro medicamento a menos que se demuestre la compatibilidad.

Por causas de inestabilidad química, Piperacilina + Tazobactam no debe utilizarse con soluciones que solamente contengan bicarbonato sódico.

Piperacilina + Tazobactam no es compatible con la solución de Ringer Lactato (Hartmann).

Piperacilina + Tazobactam no se debe añadir a hemoderivados o a hidrolizados de albúmina.

CONTRAINDICACIONES

No use Piperacilina + Tazobactam si:

- Presenta hipersensibilidad a los principios activos, a cualquiera otro antibacteriano penicilínico o a alguno de los excipientes.
- Tiene antecedentes de reacciones alérgicas agudas graves a cualquier otro principio activo betalactámico (por ejemplo, cefalosporinas, monobactámicos o carbapenémicos).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

La selección de piperacilina/tazobactam para el tratamiento de un paciente individual debe tener en cuenta la conveniencia de utilizar una penicilina semi-sintética de amplio espectro, basándose en factores como la severidad de la infección y la prevalencia de la resistencia a otros agentes antibacterianos adecuados.

Antes de iniciar el tratamiento con piperacilina/tazobactam se debe efectuar una cuidadosa investigación sobre reacciones previas de hipersensibilidad a las penicilinas, otros betalactámicos (por ejemplo, cefalosporinas, monobactámicos o carbapenémicos) y otros alérgenos. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (reacciones anafilácticas/anafilactoides [incluido el shock]) en pacientes en tratamiento con penicilinas, lo que incluye piperacilina/tazobactam. Estas reacciones tienen más probabilidad de aparecer en personas con antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos. Las reacciones graves de hipersensibilidad precisan la suspensión del antibiótico y pueden requerir la administración de epinefrina y otras medidas de urgencia.

Piperacilina/Tazobactam puede causar reacciones cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos, y pustulosis exantemática aguda generalizada. Se debe controlar estrechamente a los pacientes que desarrollen una erupción cutánea y se debe interrumpir el tratamiento con Piperacilina/Tazobactam si las lesiones progresan.

La colitis pseudomembranosa inducida por antibióticos puede manifestarse por una diarrea grave y persistente, que puede resultar potencialmente mortal. La aparición de los síntomas de la colitis pseudomembranosa se puede producir durante o después del tratamiento antibacteriano. En estos casos debe interrumpirse el tratamiento con piperacilina/tazobactam. El tratamiento con piperacilina/tazobactam puede dar lugar a la aparición de microorganismos resistentes, que podrían provocar sobreinfecciones.

Se han producido manifestaciones hemorrágicas en algunos pacientes tratados con antibióticos betalactámicos. Estas reacciones se han asociado, en algunas ocasiones a alteraciones de las pruebas de coagulación, tales como tiempo de coagulación, agregación plaquetaria y tiempo de protrombina, y son más probables con insuficiencia renal. Si se producen manifestaciones hemorrágicas, debe retirarse el antibiótico e instaurarse un tratamiento apropiado.

Se puede producir leucopenia y neutropenia, especialmente durante tratamiento prolongado; en consecuencia, se debe realizar una evaluación periódica de la función hematopoyética.

Al igual que sucede con otras penicilinas, cuando se administran dosis altas, pueden aparecer complicaciones neurológicas manifestadas por convulsiones, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

Se puede producir hipopotasemia en pacientes con bajas reservas de potasio o en los que reciben medicamentos concomitantes que pueden disminuir las concentraciones de potasio; sería recomendable realizar determinaciones periódicas de electrolitos a estos pacientes.

Insuficiencia renal

Debido a su posible nefrotoxicidad, piperacilina/tazobactam se debe administrar con cautela en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes sometidos a hemodiálisis. Las dosis intravenosas y los intervalos de administración se deben ajustar al grado de insuficiencia de la función renal.

En un análisis secundario en el que se utilizó información de un ensayo aleatorio con un gran número de pacientes, multicéntrico, y controlado, cuando se examinó la tasa de filtración glomerular (GFR) después de la administración de antibióticos de uso frecuente en pacientes en estado crítico, el uso de piperacilina/tazobactam se asoció con una tasa más baja de mejora de GFR reversible en comparación con otros antibióticos. Este análisis secundario concluyó que piperacilina/tazobactam era la causa de recuperación renal tardía en estos pacientes.

El uso combinado de piperacilina/tazobactam y vancomicina puede asociarse a un aumento de la incidencia de daño renal agudo.

Niños menores de 2 años

No se recomienda utilizar piperacilina/tazobactam en niños menores de 2 años debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de piperacilina/tazobactam en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, pero no teratogenicidad, con dosis tóxicas para la madre.

La piperacilina y el tazobactam atraviesan la placenta. Piperacilina/tazobactam sólo se deben utilizar durante el embarazo si está claramente indicado, p. ej. si los beneficios esperados superan los posibles riesgos para la mujer embarazada y para el feto.

Lactancia

La piperacilina se excreta en bajas concentraciones en la leche materna; no se han estudiado las concentraciones de tazobactam en la leche materna. Solamente se debe tratar a las mujeres en periodo de lactancia si los beneficios esperados superan los posibles riesgos para la mujer y para el niño.

Fertilidad

Un estudio de fertilidad realizado en ratas no mostró ningún efecto sobre la fertilidad y el apareamiento tras la administración intraperitoneal de tazobactam o de la combinación piperacilina/tazobactam.

Efecto sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Relajantes musculares no despolarizantes: en su administración concomitante con vecuronio, la piperacilina ha sido relacionada con la prolongación del bloqueo neuromuscular del vecuronio.

Debido a sus mecanismos de acción similares, es previsible 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 puedan afectar al sistema de coagulación sanguínea, incluida la función trombocítica, se deben realizar pruebas de coagulación adecuadas con mayor frecuencia y vigilarse periódicamente.

Metotrexato: la piperacilina puede reducir la eliminación de metotrexato, por lo tanto, se deben controlar los niveles séricos de metotrexato para evitar la toxicidad del fármaco.

Probenecid: al igual que con otras penicilinas, la administración simultánea de probenecid y piperacilina/tazobactam prolonga la semivida y reduce el aclaramiento renal de piperacilina y el tazobactam, aunque las concentraciones plasmáticas máximas de ambos fármacos no se ven afectadas.

Aminoglucósidos: la piperacilina en monoterapia o en asociación con tazobactam, no alteró significativamente la farmacocinética de tobramicina en sujetos con función renal normal y en aquellos con insuficiencia renal leve o moderada. La farmacocinética de la piperacilina, el tazobactam y el metabolito M1 tampoco se vio alterada significativamente por la administración de tobramicina.

Se ha demostrado la inactivación de tobramicina y gentamicina por piperacilina en pacientes con insuficiencia renal grave.

Para obtener información relacionada con la administración de piperacilina/tazobactam con aminoglucósidos.

Vancomicina: Estudios han detectado una mayor incidencia de daño renal agudo en pacientes a los que se ha administrado de forma concomitante piperacilina/tazobactam y vancomicina en comparación con vancomicina sola. En alguno de estos estudios se ha notificado que la interacción es dependiente de la dosis de vancomicina. No se han observado interacciones farmacocinéticas entre piperacilina/tazobactam y vancomicina.

Efectos sobre las pruebas de laboratorio

Si tiene que proporcionar una muestra de sangre u orina, dígame a su médico o al personal del laboratorio que está usando Piperacilina + Tazobactam.

Como con otras penicilinas, los métodos no enzimáticos de medición de la glucosuria pueden producir resultados falsos positivos. En consecuencia, durante el tratamiento con piperacilina/tazobactam se requieren métodos enzimáticos de medición de la glucosuria.

Diversos métodos químicos de determinación de la proteinuria pueden dar lugar a resultados falsos positivos. La determinación de la proteinuria con tiras reactivas no se ve afectada.

La prueba de Coombs directa podría ser positiva.

Las pruebas de enzimoimmunoanálisis (EIA) de Platelia Aspergillus de los laboratorios Bio-Rad podrían dar lugar a resultados falsos positivos en los pacientes tratados con piperacilina/tazobactam. Se han notificado reacciones cruzadas entre polisacáridos y polifuranos no provenientes de Aspergillus y la prueba de EIA de Platelia Aspergillus de los laboratorios Bio-Rad.

Los resultados positivos de los métodos que se han enumerado en pacientes tratados con piperacilina/tazobactam deben confirmarse con otros métodos de diagnóstico.

REACCIONES ADVERSAS

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

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

En la tabla siguiente, se enumeran las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas y término preferido de MedDRA. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100	Raras ≥1/10.000 a <1/1.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		infección por Cándida*		colitis pseudomembranosa	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		trombocitopenia, anemia*	leucopenia	agranulocitosos	pancitopenia*, neutropenia, anemia hemolítica*, eosinofilia*, trombocitosis*
Trastornos del sistema inmunológico					shock anafilactoide*, shock anafiláctico*, reacción anafilactoide*, reacción anafiláctica*, hipersensibilidad*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			hipopotasemia		
Trastornos psiquiátricos		insomnio			
Trastornos del sistema nervioso		cefalea			
Trastornos vasculares			hipotensión, flebitis, tromboflebitis, rubefacción		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				epistaxis	neumonía eosinofílica
Trastornos gastrointestinales	diarrea	dolor abdominal, vómitos, náuseas estreñimiento, dispepsia		estomatitis	
Trastornos hepatobiliares					hepatitis*, ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		erupción cutánea, prurito	eritema multiforme*, urticaria, erupción maculopapular*	necrólisis epidérmica tóxica*	síndrome de Stevens-Johnson*, dermatitis exfoliativa, reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas

					sistémicos (DRESS)*, pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)*, dermatitis bullosa, púrpura
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			artralgia, mialgia		
Trastornos renales y urinarios					insuficiencia renal, nefritis tubulointersticial*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		fiebre, reacción en el lugar de inyección	escalofríos		
Exploraciones complementarias		aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, disminución de las proteínas totales, disminución de la albúmina en sangre, prueba de Coombs directa positiva, aumento de la creatinina en sangre, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la urea en sangre, prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada	disminución de glucosa en sangre, aumento de la bilirrubina en sangre, prolongación del tiempo de protrombina		prolongación del tiempo de hemorragia, aumento de la gamma glutamiltransferasa

* Reacciones adversas identificadas durante la postcomercialización.

El tratamiento con piperacilina se asocia a un aumento de la incidencia de fiebre y erupciones cutáneas en pacientes con fibrosis quística.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Para Perú: Puede comunicarlos directamente a través de la Central de Atención Farmacovigilancia: Teléfono 610 3100 anexo 148 o al correo electrónico: farmacovigilancia@eurofarma.com.pe

Comunicar a su médico o a su farmacéutico cualquier reacción adversa que no se describa en el inserto

Sobredosis

Se han notificado casos de sobredosis post-comercialización 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).

Tratamiento

En caso de sobredosis se debe interrumpir el tratamiento. No se conoce ningún antídoto específico. 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.

Nº de lote, fecha de fabricación y el período de validez: VER EN EL ESTUCHE

NO UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO FUERA DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fabricado en: Momenta Farmacéutica S.A.

Rua Enéas Luis Carlos Barbanti 216, Freguesia do Ó, Sao Paulo, Brasil.

Para: EUROFARMA LABORATORIOS S.A.

Rodovia Presidente Castello Branco, N°3565 - Itapevi - SP Industria Brasileira

Información exclusiva para Perú:

DATOS FARMACÉUTICOS

Periodo de validez

Sin abrir:

Consumir antes de la fecha de expira indicada en el envase.

Después de la reconstitución (y dilución): Después de la preparación (reconstitución / dilución), mantener a temperatura entre 15 a 30 °C durante 24 horas o refrigerar (2 a 8 °C) durante 48 horas.

Si la solución no se usa de inmediato, el tiempo y las condiciones de almacenamiento antes de la administración serán responsabilidad del usuario. Las soluciones no utilizadas deben descartarse.

Precauciones especiales de conservación

Viales sin abrir:

Conservar a una temperatura entre 15°C y 30°C.

Después de la reconstitución (y dilución):

Después de la preparación (reconstitución/dilución), mantener a temperatura entre 15 a 30 °C durante 24 horas o refrigerar (2 a 8 °C) durante 48 horas.

Titular de la autorización de comercialización

Eurofarma Perú S.A.C. Teléfono: 610 3100

Información exclusiva para Chile:

“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. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.”

Exclusivamente para uso Intravenoso

Cuidados de almacenamiento

Conservar el Liofilizado a temperatura ambiente (a no más de 30°C).

Después de la reconstitución con Agua Estéril para inyectable, agua bacteriostática-alcohol o solución glucosada al 5%, conservar la solución a temperatura ambiente (a no más de 30°C) por 24 horas; reconstitución con Cloruro de Sodio al 0,9%, conservar la solución a temperatura ambiente (a no más de 30°C) por 12 horas; reconstitución con agua bacteriostática-alcohol o solución glucosada al 5%, conservar la solución bajo refrigeración (entre 2°C a 8°C) por 48 hrs.; reconstitución con Cloruro de Sodio al 0,9% o Agua Estéril para Inyectable, conservar la solución bajo refrigeración (entre 2°C y 8°C) por 24 hrs. Después de este periodo descarte cualquier solución no utilizada.

TODO MEDICAMENTO DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

NO USAR ESTE PRODUCTO DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.

NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA.

NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

Fabricado en: Momenta Farmacéutica S.A. Rua Enéas Luis Carlos Barbanti 216, Freguesia do Ó, Sao Paulo, Brasil.

Importado por: Eurofarma Chile S.A. Camino a Melipilla 7073, Cerrillos, Santiago.

Distribuido por: Droguería de Eurofarma Chile S.A. Caupolicán 9291, Bodegas E, F y G, Quilicura, Santiago.

Información exclusiva para Uruguay:

Centro de atención y asesoramiento toxicológico (C.I.A.T.) - 1722

Representante: EUROFARMA URUGUAY S.A.

Democracia 2132. Tel.: 2401 5454 - Fax.: 2402 0808 - Montevideo – Uruguay

www.eurofarma.com.uy

Información exclusiva para Bolivia:

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente (15 – 30) °C antes de la reconstitución.

Reconstitución: luego de preparada, mantener a temperatura ambiente (15 – 30) °C durante 24 horas, o bajo refrigeración (2 – 8) °C durante 48 horas. Después de este período se debe descartar toda solución no utilizada.

Dilución: luego de preparada, mantener a temperatura ambiente (15 – 30) °C durante 24 horas, o bajo refrigeración (2 – 8) °C durante 48 horas. Después de este período se debe descartar toda solución no utilizada.

Si la solución no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento antes de la administración serán responsabilidad del usuario. Las soluciones no utilizadas deben descartarse.

Características físicas y organolépticas: polvo blanco, suelto contenido en un frasco-ampolla incoloro, libre de contaminación visible. La solución reconstituida es límpida, libre de partículas o fibras.

Antes de usar observe el aspecto del medicamento.

Mantenga el prospecto hasta la utilización total del medicamento.

Registrado por: LABORATORIOS EUROFARMA BOLIVIA S.A.

Santa Cruz – Bolivia

RECURRIR AL MÉDICO SI LOS SÍNTOMAS PERSISTEN O EMPEORAN

Información exclusiva para Paraguay:

PRESENTACIÓN

Polvo liofilizado para solución inyectable:

2 g + 250 mg: Caja conteniendo 1, 10, 25 y 50 frascos ampollas.

Polvo liofilizado para solución inyectable:

4 g + 500 mg: Caja conteniendo 1, 10, 25 y 50 frascos ampollas.

TODO MEDICAMENTO DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

SOBREDOSIS

En caso de sobredosis recurrir al: Hospital de Trauma. Manuel Giagni

Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós. Telf.: 021-204.800 - Asunción-Paraguay

Informe a su médico, dentista o farmacéutico sobre la aparición de reacciones adversas debido al uso del medicamento. Informar también a la empresa a través de su servicio de correo - farmacovigilanciaparaguai@eurofarma.com

VENTA BAJO RECETA SIMPLE ARCHIVADA

Importado por: EUROFARMA PARAGUAY S.A

Avenida Aviadores del Chaco N°2050. Edificio WTC, Torre 4. Piso 15.

Distribuye: La Policlínica. Tte. Rojas Silva 1043 esq. Manuel O. Guerrero.

Telf.: 021 – 2480000.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente (15 – 30) °C antes de la reconstitución.

Reconstitución: luego de preparada, mantener a temperatura ambiente (15 – 30) °C durante 24 horas, o bajo refrigeración (2 – 8) °C durante 48 horas. Después de este período se debe descartar toda solución no utilizada.

Dilución: luego de preparada, mantener a temperatura ambiente (15 – 30) °C durante 24 horas, o bajo refrigeración (2 – 8) °C durante 48 horas. Después de este período se debe descartar toda solución no utilizada.