

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PIPETAZO

LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 4.5 g

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla (4.5 g) contiene:

Piperacilina (como sal sódica) 4 g*
Tazobactam (como sal sódica) 500 mg**

*Cada 4g de Piperacilina equivalen a 4,17 g de Piperacilina sódica

** Cada 500 mg de Tazobactam equivalen a 538,40 g de Tazobactam sódico

EQUIVALENTE TERAPÉUTICO.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Exclusivamente para uso Intravenoso

USO EN ADULTOS Y PEDIÁTRICOS MAYORES DE 2 AÑOS

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Agente antiinfeccioso, antibacteriano.

CUIDADOS DE ALMACENAMIENTO

Conservar 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 horas; 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 horas. Después de este periodo descarte cualquier solución no utilizada.

TIEMPO DE VALIDEZ

El tiempo de validez de Piperacilina + Tazobactam es de 24 meses, contados a partir de la fecha de fabricación impreso en su embalaje externo.

CARACTERÍSTICAS

Piperacilina + Tazobactam es una asociación antibacteriana inyectable que consiste en un antibiótico semisintético, la Piperacilina y en un inhibidor de b-lactamasa el Tazobactam sódico, para administración intravenosa. El producto no contiene excipientes o conservantes.

- Farmacología

Una Piperacilina es una penicilina semi-sintética de amplio espectro, activa contra una variedad de bacterias gram-positivas y gram-negativas anaeróbicas y aeróbicas, que ejerce actividad bactericida para inhibición de síntesis de la pared de membrana y de pared celular. Tazobactam un ácido triazolimetil penicilánico sulfónico, y un potente inhibidor de muchas b-lactamasas, incluyendo tanto enzimas mediadas por plásmidos, como las mediadas por cromosomas que comúnmente causan resistencia como penicilinas y cefalosporina, incluyendo cefalosporina de tercera generación. La presencia de Tazobactam en la formulación de Piperacilina sódica + Tazobactam sódico aumenta o amplía el espectro antibiótico por tanto, Piperacilina sódica + Tazobactam sódico combina las propiedades antibióticas de amplio espectro a un inhibidor de b-lactamasa.

- Microbiología

Piperacilina sódica + Tazobactam sódico es altamente activo contra microorganismos sensibles a Piperacilina, tanto como microorganismos productores de b-lactamasas y resistente a Piperacilina.

Bacterias gram-negativas: Cepas productoras y no productoras de b-lactamasas de: *Escherichia coli*, *Citrobacter* spp. (Incluido *C. freundii*, *C. diversus*), *Klebsiella* spp. (Incluido *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*), *Enterobacter* spp. (Incluido *E. cloacae*, *E. aerogenes*), *Protus vulgaris*, *Protus mirabilis*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Plesiomonas shigelloides*, *Morganella morganii*, *Serratia* spp. (incluido *S. marcescens*, *S. liquefaciens*), *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Pseudomonas aeruginosa* u otras *Pseudomonas* spp. (incluido *P. cepacia*, *P. fluorescens*), *Xanthomonas maltophilia*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Moraxella* spp. (incluido *Branhamella catarrhalis*), *Acinetobacter* spp., *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Pasteurella multocida*, *Yersinia* spp., *Campylobacter* spp. y *Gardnerella vaginalis*.

Estudios *in vitro* demostraron actividad sinérgica entre Piperacilina sódica + Tazobactam sódico y aminoglicosidos contra *Pseudomonas aeruginosa* multiresistentes.

Bacterias gram-positivas: Cepas productoras y no productoras de β -lactamasa: estreptococos (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. bovis*, *S. agalactiae*, *S. viridans*, Grupo C, Grupo G), enterococos (*E. faecalis*, *E. faecium*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus* no resistente a meticilina), *S. saprophyticus*, *S. epidermidis* (estafilococos coagulasa-negativo), *Corynebacteria*, *Listeria monocytogenes* y *Nocardia* spp.

Bacterias anaeróbicas: Productoras y no productoras de β -lactamasa tales como *Bacteroides* spp. (incluyendo *B. bivius*, *B. distans*, *B. capillosus*, *B. melaninogenicus*, *B. oralis*), grupo de *Bacteroides fragilis* (incluyendo *B. fragilis*, *B. vulgatus*, *B. distans*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. uniformis*, *B. asaccharolyticus*), así como *Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium* spp., grupo *Eubacterium*, *Clostridia* spp. (incluyendo *C. difficile*, *C. perfringens*), *Veillonella* spp. y *Actinomyces* spp.

Los siguientes datos *in vitro* están disponibles; más su significado clínico es desconocido, Piperacilina/Tazobactam presenta *in vitro* una concentración Inhibitoria mínima (MIC) de 16,0 mcg/mL y menos contra la mayoría ($\geq 90\%$) de las cepas de *Enterobacteriaceae*. MIC de 1,0 mcg/mL y menos contra la mayoría ($\geq 90\%$) de las cepas de *Haemophilus* sp., MIC de 8,0 mcg/mL o menos contra la mayoría ($\geq 90\%$) de las cepas de *Staphylococcus* sp., con MIC de 16,0 mcg/mL o menos contra la mayoría ($\geq 90\%$) de las de *Bacterioides* sp.

Test de susceptibilidad

- **Técnica de dilución:** Métodos cuantitativos son utilizados para determinar la concentración inhibitoria mínima (MIC).

Estos MIC proporcionan estimaciones de la sensibilidad de las bacterias a compuestos antimicrobianos. El MIC debe ser determinado utilizando procedimientos estándar. Los procedimientos estándar están basados en métodos de dilución (caldo de agar) o equivalentes con concentraciones estandarizadas del inoculo o concentraciones estándar de Piperacilina y Tazobactam. Los valores de MIC deben ser determinados utilizando diluciones seriadas de Piperacilina combinada a una concentración fija de 4 mcg/mL de Tazobactam.

Los valores de MIC deben ser interpretados de acuerdo con los siguientes criterios.

Para <i>Enterobacteriaceae</i>		Para <i>haemophilus.sp</i>		Para <i>Staphylococcus sp</i>	
MIC (mcg/mL)	Interpretación	MIC (mcg/mL)	Interpretación	MIC (mcg/mL)	Interpretación
≤ 16	Sensible (S)	≤1	Sensible (S)	≤8	Sensible (S)
32-64	Intermedio (I)	≥2	Resistente (R)	≥16	Resistente (R)
≥ 128	Resistente (R)				

El resultado "sensible" indica que el patógeno es probable que sea inhibido si el compuesto antimicrobiano alcanza los niveles sanguíneos normalmente obtenidos. El informe "Intermedio" indica que el resultado debe considerarse dudosos y, si el microorganismo no es sensible a otros fármacos de uso clínico, la prueba debe repetirse.

Esta categoría implica una posible aplicabilidad clínica en zonas del cuerpo cuando se concentra fisiológicamente la droga o en situaciones cuando altas concentraciones de droga pueden ser utilizadas. El informe de "resistente" indica que el patógeno no es inhibido si el compuesto antimicrobiano alcanza las concentraciones comúnmente obtenido en sangre; se debe optar por otra terapia.

Procedimientos estándar para las pruebas de susceptibilidad requieren el uso de microorganismos de laboratorio de control para controlar los aspectos técnicos de los procedimientos laboratoriales. Los microorganismos de control son cepas específicas para las pruebas, con propiedades biológicas intrínsecas de los mecanismos de resistencia y su expresión genética dentro de la propia bacteria, las citadas cepas específicas no tienen una importancia clínica significativa en el estado en que ellas se encuentren.

Los polvos del estándar de Piperacilina y Tazobactam deben proporcionar los siguientes valores de MIC, cuando están siendo probados en el control de cepas específicas de bacterias de control:

Microorganismo	MIC (mcg/mL)
Escherichia coli ATCC 25922	1-4
Escherichia coli ATCC 35218	5-2
Haemophilus influenzae ATCC 49247	0,06 hasta 0,5
Staphylococcus aureus ATCC 29213	0,25 a 2

- **Técnicas anaeróbicas:** Para bacterias anaerobias, la sensibilidad a la Piperacilina y Tazobactam puede ser determinada por método tradicional de dilución en agar o por otros métodos estándar.

Para *Bacterioides* sp, los valores de dilución deben ser interpretado de la siguiente manera:

MIC (mcg / mL)	Interpretación
≤ 16	Sensible (S)
≥ 32	Resistentes (R)

Diluciones seriadas de la Piperacilina asociada a una concentración fija de 4 mcg/mL Tazobactam que debe proporcionar los valores de MIC siguientes:

Microorganismo	MIC (mcg/mL)
<i>Bacterioides fragilis</i> ATCC 25285	0,12 - 0,5
<i>Bacterioides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	4-16

• **Técnicas de difusión**

Los métodos cuantitativos que requieren la medición del halo de inhibición de la colonia también proporcionan estimaciones consistentes de la sensibilidad de las bacterias a los compuestos antimicrobianos. Un procedimiento estándar, requiere el uso de concentraciones estándar de inóculo. En este método, se utiliza discos de papel impregnados con 100 mcg de Piperacilina y 10 mcg de Tazobactam para poner a prueba la sensibilidad de los microorganismos a los fármacos mencionados. La interpretación es la misma que la dada anteriormente para la técnica de dilución. Los resultados de laboratorio de pruebas de sensibilidad con discos únicos estándar usando discos con 100 mcg/ 10 mcg de Piperacilina y Tazobactam deben ser leídos de acuerdo con los criterios siguientes:

Para Enterobacteriaceae:

Halo de Diámetro (mm)	Interpretación
≥ 21	Sensible (S)
18-20	Intermedio (I)
≤ 17	Resistente (R)

Staphylococcus sp.:

Halo de Diámetro (mm)	Interpretación
≥ 20	Sensible (S)
≤ 19	Resistente (R)

Al igual que con las técnicas de dilución estándar, los métodos de difusión también requieren el uso de microorganismos de control para controlar los aspectos técnicos de procedimientos de laboratorio.

Los microorganismos de control son cepas específicas de microorganismos para pruebas microbiológicas que tienen propiedades biológicas intrínsecas en relación con los mecanismos de resistencia y su expresión genética internas de las bacterias, las cepas específicas mencionadas no tienen una importancia clínica significativa en el estado que se encuentran. Para la técnica de difusión, el disco de 100/10 mcg de Piperacilina y Tazobactam debe dar lugar a los siguientes diámetros de halo para estas cepas de control en las pruebas de control de calidad:

Microorganismo	Diámetro (mm)
Escherichia coli ATCC 25922	24-30
35.218 Escherichia coli ATCC	24-30
Staphylococcus aureus ATCC 25923	27-36

- Farmacocinética

• Biodisponibilidad y Absorción

La Piperacilina y el Tazobactam se absorben bien cuando se administra por vía intramuscular, con una biodisponibilidad absoluta del 71 % para Piperacilina y 83% para Tazobactam.

• La distribución y los niveles plasmáticos

Las concentraciones plasmáticas medias en combinación de Piperacilina y Tazobactam en estado de equilibrio están indicadas en las tablas 1 a 3. Las mayores concentraciones plasmáticas de Piperacilina y Tazobactam se obtienen inmediatamente después de la inyección o infusión intravenosa total, y entre los 40-50 minutos después de la inyección intramuscular. Cuando se administra con Tazobactam los niveles plasmáticos obtenidos de Piperacilina son similares a aquellos que cuando las dosis equivalentes de Piperacilina se administran por separado.

Tabla 1
Niveles Plasmáticos en Adultos después de Cinco Minutos da Infusión Intravenosa de Piperacilina sódica + Tazobactam sódico (en estado de equilibrio)
Niveles Plasmáticos de Piperacilina (mcg/mL)

Dosis Piperacilina/Tazobactam	5 min**	30 min	1 h	2 h	3 h	4 h
2g/250 mg	237	76	38	13	6	3
4g/500 mg	364	165	93	37	16	7

Niveles Plasmáticos de Tazobactam (mcg/mL)

Dosis Piperacilina/Tazobactam	5 min**	30 min	1 h	2 h	3 h	4 h
2g/250 mg	23,4	8	4,5	1,7	0,9	0,7
4g/500 mg	34,3	17,9	10,8	4,8	2,0	0,9

** Después de 5 minutos de infusión.

Tabla 2
Niveles Plasmáticos en Adultos después de Treinta Minutos de infusión Intravenosa de Piperacilina sódica + Tazobactam sódico (en estado de equilibrio)
Niveles Plasmáticos de Piperacilina (mcg/mL)

Dosis Piperacilina/Tazobactam	30 min**	1 h	1,5 h	2 h	3 h	4 h
2g/250 mg	134	57	29	17	5	2
4g/500 mg	298	141	87	47	16	7

Niveles Plasmáticos de Tazobactam (mcg/mL)

Dosis Piperacilina/Tazobactam	30 min**	1 h	1,5 h	2 h	3 h	4 h
2g/250 mg	14,8	7,2	4,2	2,6	1,1	0,7
4g/500 mg	33,8	17,3	11,7	6,8	2,8	1,3

** Después de 30 minutos de infusión.

Tabla 3
Niveles Plasmáticos en Adultos después de inyección intramuscular de
Piperacilina sódica + Tazobactam sódico (en estado de equilibrio)
Niveles Plasmáticos de Piperacilina (mcg/mL)

Dosis Piperacilina/Tazobactam	30 min	1 h	1,5 h	2 h	3 h	4 h
2g/250 mg	55	45	31	19	8	4

Niveles Plasmáticos de Tazobactam (mcg/mL)

Dosis Piperacilina/Tazobactam	30 min	1 h	1,5 h	2 h	3 h	4 h
2g/250 mg	10,5	7,4	4,9	3,2	1,4	0,9

Hay un aumento desproporcionadamente mayor (aproximadamente un 28%) en los niveles plasmáticos de Piperacilina y Tazobactam con aumento de la dosis en el rango de dosis de 2 g Piperacilina/250 mg de Tazobactam a 4 g Piperacilina/500 de Tazobactam. En individuos sanos, la vida media de eliminación plasmática de Piperacilina sódica + Tazobactam sódico varía desde 0,7 a 1,2 horas después de dosis únicas o múltiples. Estas vidas medias no son afectados por la dosis o la duración de la infusión. La Piperacilina y el Tazobactam se unen a proteínas plasmáticas en un 21 % y 23% respectivamente, en concentraciones de hasta 100 mcg/mL.

Piperacilina sódica + Tazobactam sódico, se distribuye ampliamente en tejidos y fluidos corporales, incluyendo mucosa intestinal, la vesícula biliar, pulmones y la bilis.

- Biotransformación: La Piperacilina no sufre biotransformación en los seres humanos. El Tazobactam se metaboliza a un metabolito único, que se considera biológicamente inactivo.

- Excreción: La Piperacilina y Tazobactam se eliminan por vía renal por filtración glomerular y secreción activa. La Piperacilina se excreta rápidamente de forma inalterada, con un 69% de la dosis en la orina. La Piperacilina también se secreta en la bilis. El Tazobactam y su metabolito son eliminados principalmente por vía renal, siendo el 80% de la dosis en forma inalterada y el resto como metabolitos.

- Disfunción Renal: La vida media de Piperacilina y Tazobactam aumenta con la disminución del clearance de creatinina. El aumento es de dos y cuatro veces para Piperacilina y Tazobactam, respectivamente, con un clearance de creatinina inferior a 20 mL/min en comparación con pacientes con función renal normal. Los ajustes de dosis se recomiendan cuando el clearance de creatinina es inferior a 40 mL/min (véase el punto "Dosis y Administración"). La Piperacilina y

Tazobactam se eliminan del cuerpo mediante hemodiálisis, con un 31 % y 39% de las dosis de Piperacilina y Tazobactam, respectivamente, recuperadas en la solución de diálisis.

La Piperacilina y Tazobactam se eliminan del organismo mediante diálisis peritoneal con un 5% y 12% de la dosis, respectivamente, que aparecen en el dializado. Recomendaciones de la dosis para los pacientes de hemodiálisis, ver "Dosis y Administración".

- Disfunción hepática: La vida media de Piperacilina y Tazobactam aumentan en pacientes con afección hepática.

Sin embargo, los ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática no son necesarios.

INDICACIONES

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, ginecológica).

USOS

Piperacilina sódica + Tazobactam sódico está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones bacterianas sistémicas y/o locales, por microorganismos sensibles confirmados o sospechosos:

Adultos

1. Infecciones del tracto respiratorio
2. Infecciones del tracto urinario (complicada o no complicada)
3. Infecciones intraabdominales
4. La piel y sus estructuras
5. Septicemia bacteriana
6. Ginecológicas infecciones
7. Infecciones bacterianas en pacientes neutropénicos: Piperacilina sódica + Tazobactam sódico asociado a los aminoglucósidos está indicado para las infecciones bacterianas en pacientes neutropénicos.
8. Infecciones osteoarticular
9. Infecciones polimicrobianas: Piperacilina sódica + Tazobactam sódico está indicado en infecciones polimicrobiana incluyendo aquellas en los que microorganismos aerobios y anaerobios se sospecha (la piel y sus estructuras, vías respiratorias intraabdominal, tracto respiratorio superior e inferior, ginecológica).

Niños mayores de 2 años

1. Infecciones febriles en pacientes pediátricos, que tienen una cantidad baja de células sanguíneas responsables de las defensas del organismo (neutrófilos). Se recomienda el tratamiento en combinación con un aminoglucósido.
2. Infecciones intraabdominales.

En cuanto a la Piperacilina sódica + Tazobactam sódico está indicado solo para las condiciones nombradas anteriormente, las infecciones causadas por microorganismos sensibles a Piperacilina también son sensibles al tratamiento con Piperacilina sódica + Tazobactam sódico debido a la presencia de Piperacilina. Por lo tanto, el tratamiento de las infecciones mixtas causadas por

microorganismos sensibles a la Piperacilina y microorganismos productores de 13-lactamasas sensibles a Piperacilina sódica + Tazobactam sódico no requieren la adición de otro antibiótico.

Pruebas de cultivo adecuadas y la sensibilidad se debe realizar antes del tratamiento para identificar los organismos causantes de las infecciones y determinar su sensibilidad a la Piperacilina sódica + Tazobactam sódico. Debido a su amplio espectro de actividad contra bacterias gram-negativas y gram-positivas anaerobios y aeróbico, como se mencionó anteriormente, Piperacilina sódica + Tazobactam sódico es particularmente útil en el tratamiento de infecciones mixtas y en el tratamiento presuntivo, ante la disponibilidad de los resultados de pruebas de sensibilidad. El tratamiento con Piperacilina sódica + Tazobactam de sodio, entre tanto, se pueden iniciar antes de los resultados, las pruebas se conocen. El cambio de tratamiento puede ser necesario después del conocimiento de los resultados o si no hay respuesta clínica.

Tratamiento presuntivo de las infecciones graves con Piperacilina sódica + Tazobactam sódico puede iniciarse antes de que los resultados de pruebas de sensibilidad estén disponibles.

Piperacilina sódica + Tazobactam sódico actúa sinérgicamente con aminoglucósidos contra ciertas cepas de *Pseudomonas aeruginosa*. Esta terapia de combinación ha tenido éxito, especialmente en pacientes inmunocomprometidos. Ambos fármacos se deben utilizar en su totalidad las dosis terapéuticas. Una vez que los resultados del cultivo y pruebas de sensibilidad están disponibles, la terapia antimicrobiana debe ser ajustada.

En el tratamiento de pacientes neutropénicos, se debe utilizar completa las dosis terapéuticas de Piperacilina sódica y Tazobactam sódico + un aminoglucósido. Hay que tener en cuenta la posibilidad de hipocalcemia en pacientes con reservas de potasio y determinaciones periódicas de electrolitos debe hacerse en estos pacientes.

CONTRAINDICACIONES

El uso de Piperacilina Sódica + Tazobactam sódico está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a la Piperacilina sódica, Tazobactam sódico o a cualquier penicilina y/o cefalosporinas o inhibidores de la β -lactamasas.

ADVERTENCIAS

Reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y ocasionalmente fatales han sido reportados en pacientes tratados con penicilinas. Estas reacciones son más comunes en personas con antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos.

Existen informes de pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a las penicilinas que presentaron reacciones graves de hipersensibilidad cuando fueron tratados con cefalosporinas. Antes de iniciar el tratamiento con Piperacilina + Tazobactam sódico, una investigación cuidadosa debe realizarse con relación a las reacciones de hipersensibilidad relativas a las penicilinas, cefalosporinas y otros alérgenos. Si la reacción alérgica se produce durante el tratamiento con Piperacilina sódica + Tazobactam, el antibiótico debe ser discontinuado.

Las reacciones graves de hipersensibilidad pueden requerir epinefrina y otras medidas de emergencia.

En caso de diarrea grave y persistente, se debe tener en cuenta la posibilidad de colitis pseudomembranosa con riesgo de la vida, inducida por antibióticos. Por lo tanto, Piperacilina sódica + Tazobactam sódico debe ser suspendido inmediatamente en estos casos. Y un tratamiento adecuado debe ser iniciado (por ejemplo, vancomicina oral o teicoplanina oral). Preparaciones que inhiban el peristaltismo están contraindicadas.

PRECAUCIONES

Aunque Piperacilina sódica + Tazobactam sódico presentan características de baja toxicidad del grupo de penicilina, se recomienda una evaluación periódica de las funciones orgánicas, incluyendo renal, hepática y hematopoyética durante el tratamiento prolongado. Se ha manifestado sangrado en algunos pacientes que reciben antibióticos, β -Lactámicos. Estas reacciones han sido algunas veces asociadas con anormalidades en las pruebas de coagulación como en el tiempo de coagulación, agregación plaquetaria y el tiempo protrombina, y ocurren más frecuentemente en pacientes con insuficiencia renal. Si las manifestaciones hemorrágicas se producen, el antibiótico debe ser suspendido y un tratamiento adecuado debe ser establecido.

Hay que considerar la posibilidad de aparición de microorganismos resistentes que pueden causar sobreinfecciones, principalmente durante el tratamiento prolongado. Si esto ocurre, las medidas necesarias deben ser tomadas. Como con otras penicilinas, los pacientes pueden experimentar excitabilidad neuromuscular o convulsiones si una dosis mayor a la recomendada es administrada por vía intravenosa. Piperacilina sódica + Tazobactam sódico es una sal monosódica de Piperacilina y una sal monosódica de Tazobactam. Y el contenido de sal en cada frasco ampolla es la siguiente:
2 g/250 mg frasco ampolla: 4,69 mEq (108 mg) de sodio
4 g/500 mg frasco ampolla: 9,39 mEq (216 mg) de sodio

Esto debe ser considerado en el tratamiento de los pacientes que requieren restricción de sal. Se deben efectuar determinaciones periódicas de los electrolitos en suero en pacientes con bajas reservas de potasio, y debe considerarse la posibilidad de hipocalcemia en los pacientes que tienen reservas de potasio potencialmente bajo y que están recibiendo la terapia citotóxica o diuréticos.

El uso de antibióticos en dosis altas por períodos cortos para tratar la gonorrea puede enmascarar o retrasar los síntomas de incubación de la sífilis. Por lo tanto, antes del tratamiento, los pacientes con gonorrea también deben ser evaluados para detectar la sífilis. Información para el examen en campo oscuro deben obtenerse de cualquier paciente con sospecha de lesión primaria, y los exámenes serológicos se deben realizar por lo menos cada 4 meses.

- **Pruebas de laboratorio:** Una evaluación periódica de la función hematopoyética se debe realizar, sobre todo con un tratamiento prolongado, es decir, más de 21 días (véase el tema "Reacciones adversas").

- **Uso durante el embarazo y la Lactancia:** Estudios realizados en humanos con el uso de Piperacilina Sódica + Tazobactam sódico durante el embarazo y durante la lactancia aún no están disponibles. El uso Piperacilina sódica + Tazobactam sódico no afectó la fertilidad en ratas y no fue teratogénico en ratas o ratones domésticas, hasta que más estudios estén disponibles.

Mujeres embarazadas o lactantes deben ser tratadas sólo si el beneficio terapéutico es mayor que los riesgos para el paciente y el feto.

- **Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y/o manejar maquinaria:**

Hasta la fecha no existen efectos conocidos de la Piperacilina sódica + Tazobactam sódico sobre la capacidad para conducir vehículos y/o manejar maquinaria.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La administración concomitantemente de Probenecid con Piperacilina Sódica + Tazobactam sódico prolonga la vida media y disminuye el clearance renal de Piperacilina y Tazobactam. Sin embargo, la concentración plasmática máxima no cambia.

No hubo interacción entre Piperacilina sódica + Tazobactam sódico y vancomicina. Cuando la Piperacilina sódica + Tazobactam sódico se administra conjuntamente con tobramicina, la AUC, el clearance renal, y la recaptación de tobramicina urinaria se ven disminuidos en un 11%, 32% y 38% respectivamente. Las alteraciones farmacocinéticas de la tobramicina cuando se administra con Piperacilina Sódica + Tazobactam puede ser debido a la inactivación in vivo e in vitro de tobramicina en presencia de Piperacilina sódica + Tazobactam sódico. La inactivación de los aminoglucósidos en la presencia de drogas de tipo penicilina ha sido reconocida. Se cree que es la formación de un complejo de la penicilina + aminoglucósido, estos complejos son microbiológicamente inactivos y de toxicidad desconocido. En pacientes con insuficiencia renal grave (Ejemplo los pacientes crónicos de hemodiálisis), los parámetros farmacocinéticos de la tobramicina están significativamente alterados cuando Piperacilina se administra en forma concomitante. No se conoce la alteración de la farmacocinética de la tobramicina, y el potencial tóxico del complejo penicilina-aminoglucósidos en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada que recibieron aminoglucósidos asociados a Piperacilina sódica + Tazobactam.

La Piperacilina cuando se utiliza concomitantemente con vecuronio se ha asociado con una prolongación del bloqueo neuromuscular del vecuronio. La Piperacilina sódica + Tazobactam sódico pueden producir el mismo fenómeno cuando se administra con vecuronio. Teniendo en cuenta la similitud de sus mecanismos de acción, se espera que el bloqueo neuromuscular producido por cualquier relajante muscular no despolarizante pueda prolongarse en presencia de Piperacilina.

Siempre que Piperacilina sódica + Tazobactam sódico se utilicen en combinación con otro antibiótico, sobre todo con un fármaco aminoglucósido no deben ser mezclados en soluciones intravenosas o administradas al mismo tiempo, debido a la incompatibilidad física.

Durante la administración concomitante de altas dosis de heparina, anticoagulantes orales y otros medicamentos que pueden afectar el sistema de coagulación sanguínea y/o función trombocítica los parámetros de coagulación deberían ser testeados frecuentemente y monitorizados periódicamente.

- **Interacciones con pruebas de Laboratorio:** Como con otras penicilinas, la administración de Piperacilina sódica + Tazobactam sódico puede dar lugar a falsos positivos para la glucosa en la orina utilizando el método de reducción del cobre.

Se recomienda el uso de pruebas de glucosa basadas en reacciones enzimáticas glucosa oxidasa.

REACCIONES ADVERSAS

Durante los ensayos clínicos, 2.621 pacientes en todo el mundo fueron tratados con Piperacilina sódica + Tazobactam sódico en estudios clínicos fase III. El 3,2% de los pacientes tratados, con Piperacilina sódica + Tazobactam sódico fue discontinuado debido a efectos adversos, afectando principalmente la piel (1,3%), incluyendo erupción cutánea y picor, el sistema digestivo (0,9%), como diarrea, náuseas y vómitos, y reacciones de hipersensibilidad (0,5%).

Fueron descritas reacciones adversas locales, sin relación definida con Piperacilina Sódica + Tazobactam sódico, tales como: flebitis (1,3%), reacción local en el sitio de inyección (0,5%), dolor (0,2%), inflamación (0,2%), tromboflebitis (0,2%) y edema (0,1%). En los estudios clínicos (N = 830 pacientes), el 90% de los efectos adversos relatados fueron transitorios y de naturaleza leve a moderada.

Efectos Adversos clínicos: Sobre la base de pacientes incluidos en ensayos clínicos (N = 1063), la mayor incidencia de los acontecimientos, sin relación definida tratados con Piperacilina sódica + Tazobactam sódica fueron diarrea (11,3%), dolor de cabeza (7,7%), estreñimiento (7,7%), náuseas (6,9%); el insomnio (6,6%), eritema (4,2%), incluyendo maculopapular, bullosa, y urticaria y eczema; vómitos (3,3%), dispepsia (3,3%), prurito (3,1%); cambios en la consistencia de las heces (2,4%), fiebre (2,4%); agitación (2,1%), dolor (1,7%), candidiasis (1,6%), hipertensión (1,6%), mareos (1,4%); dolor abdominal (1,3%) y dolor de pecho (1,3%), edema (1,2%), ansiedad (1,2%), rinitis (1,2%) y disnea (1,1%).

Otros eventos adversos sistémicos reportados en el 1,0% o menos de los pacientes, son los siguientes:

Inespecíficos, escalofríos, dolor de espalda y malestar general.

Sistema nervioso autónomo: hipotensión, íleo paralítico y síncope.

Cardiovascular: taquicardia, incluyendo ventriculares y supraventricular, bradicardia, arritmia, incluyendo la fibrilación auricular, fibrilación ventricular paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, insuficiencia circulatoria y el infarto de miocardio.

Sistema Nervioso Central: temblor, convulsiones y mareos.

Gastrointestinal: melena, flatulencia, hemorragia, gastritis, hipo, estomatitis y colitis ulcerosa inducida por fármacos. La colitis pseudomembranosa ha sido reportada por otro paciente durante los ensayos clínicos. Elinicio de los síntomas de colitis pseudomembranosa pueden ocurrir durante o después del tratamiento antibacteriano (véase el punto "Advertencias").

Audición: tinnitus.

Hipersensibilidad: anafilaxis.

Metabólicos y nutricionales: hipoglucemia sintomática y sed

Musculo esquelético: mialgia y artralgia.

Plaquetas, sangrado, coagulación: embolismo mesentérico, púrpura, Epistaxis y el embolismo pulmonar (véase el ítem "Precaución").

Psiquiátricos: confusión, alucinaciones y depresión.

Reproductor femenino: leucorrea y vaginitis.

Respiratorio: faringitis, edema pulmonar, broncoespasmo y la tos.

Piel y anexos: prurito genital y diaforesis.

Sentidos especiales: alteración del paladar

Urinario: Retención, disuria, oliguria, hematuria e incontinencia.

Visión: fotofobia.

Vascular (extra cardíaco): enrojecimiento.

Las reacciones adversas observadas en exámenes de laboratorio: alteraciones en parámetros de laboratorio sin relacionar con una droga, incluyen:

- **Hematológicas**: disminución en hemoglobina y hematocritos trombocitopenia, aumento del recuento de plaquetas, eosinofilia, leucopenia y neutropenia. Ambos leucopenia y neutropenia asociada a la administración de Piperacilina sódica + Tazobactam sódico parece ser reversible, y más frecuentemente asociados con la administración prolongada, es decir, para más de 21 días de tratamiento. Estos pacientes fueron retirados del tratamiento, y algunos fueron acompañados de síntomas sistémicos (Por ejemplo, fiebre, temblores, escalofríos).

- **Coagulación**: positivo en la prueba de Coombs directa, tiempo de protrombina prolongado y tiempo de tromboplastina parcial prolongado.

- **Hepático**: Aumento transitorio de AST (SGOT), AL T (SGPT), fosfatasa alcalina y bilirrubina.

- **Renal:** Aumento de la creatinina sérica y nitrógeno ureico (BUN).
- **Análisis de orina:** proteinuria, Piurea y Hematuria.

Otros exámenes de laboratorio incluyen alteraciones electrolíticas (por ejemplo, aumento y disminución de sodio, potasio y calcio), hiperglucemia, disminución de proteína total o albúmina.

Las siguientes reacciones adversas también fueron descritas para Piperacilina sódica:

- **Piel y anexos:** fueron raramente descritos eritema multiforme y síndrome de Stevens Johnson.
- **Gastrointestinal:** hepatitis colestática.
- **Renal:** en raras ocasiones, nefritis intersticial.
- **Esquelética:** relajamiento muscular prolongada.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Piperacilina sódica + Tazobactam sódico debe ser administrado por infusión intravenosa lenta durante un período de 20 a 30 minutos.

Adultos y jóvenes mayores de 12 años

La dosis usual para adultos y jóvenes con función renal normal es de 4,5 g de Piperacilina sódica + Tazobactam sódico, administrada cada ocho horas.

La dosis diaria depende de la gravedad y localización de la infección y puede variar de 2,2 g a 4,5 g de Piperacilina sódica + Tazobactam sódico, administrado cada seis, ocho o 12 horas.

Neutropenia febril en pacientes pediátricos

En niños con función renal normal y menos de 50 kg, la dosis debe ajustarse a 80 mg de piperacilina/10 mg de tazobactam por kilogramo de peso corporal cada 6 horas y usarse en combinación con la dosis adecuada de un aminoglucósido.

En niños de más de 50 kg, siga la dosis para adultos y utilícela en combinación con la dosis adecuada de un aminoglucósido.

Infecciones intraabdominales pediátricas

Para niños de 2 a 12 años, con un peso de hasta 40 kg y con función renal normal, la dosis recomendada es de 112,5 mg/kg cada 8 horas (100 mg de piperacilina/12,5 mg de tazobactam).

Para niños entre 2 y 12 años, que pesen más de 40 kg y con función renal normal, siga las pautas de dosificación para adultos. Se recomienda el tratamiento por un mínimo de 5 días y un máximo de 14 días, considerando que la administración de la dosis continúa durante al menos 48 horas después de la resolución de los signos y síntomas clínicos.

- Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal la dosis intravenosa debe ser ajustada al grado de insuficiencia renal, las dosis diarias recomendadas son las siguientes:

Programa de dosificación intravenosa para adultos con deficiencia renal

Clearance de Creatinina (mL/min)	Dosis recomendada de Piperacilina/Tazobactam
> 40	No es necesario un ajuste
20 - 40	12/1,5g/día en dosis divididas 4g/500mg cada 8 horas
< 20	8g/1g/día en dosis divididas 4g/500mg cada 12 hrs

Para pacientes en hemodiálisis, la dosis diaria máxima es 8 g/1 g de Piperacilina sódica + Tazobactam sódico. Además, dado que la hemodiálisis elimina el 30% - 50% de la Piperacilina en 4 horas, una dosis adicional de 2 g/250 mg de Piperacilina sódica + Tazobactam sódico debe ser administrado después de cada sesión de diálisis. Para pacientes con insuficiencia renal y / o enfermedad del hígado, las medidas de niveles séricos de Piperacilina sódica + Tazobactam sódico cuando estén disponibles, pueden proporcionar información para los ajustes de dosis.

Insuficiencia renal en niños que pesan menos de 50 kg

Para niños que pesen menos de 50 kg con insuficiencia renal, la dosis intravenosa debe ajustarse al grado de insuficiencia renal como se indica a continuación:

Aclaramiento de Creatinina* (mL/min)	Dosis recomendada de piperacilina/tazobactam*
> 40	No es necesario un ajuste
20 - 40	90 mg/kg (80 mg de piperacilina/10 mg de tazobactam) cada 8 horas.
< 20	90 mg/kg (80 mg de piperacilina/10 mg de tazobactam) cada 12 horas.

* Examen para medir la función renal.

Para niños que pesen menos de 50 kg sometidos a hemodiálisis, la dosis recomendada es de 45 mg/kg cada 8 horas.

Duración del tratamiento: En infecciones agudas, el tratamiento con Piperacilina sódica + Tazobactam sódico debe ser por lo menos durante cinco días y continuará durante 48 horas tras la mejora de síntomas clínicos o fiebre.

Instrucciones para la reconstitución y la dilución para uso intravenoso

Reconstituir cada frasco-ampolla conforme al cuadro siguiente, utilizando un diluyente compatible para la reconstitución. Agitar el frasco hasta que el polvo se disuelva por completo.

Frasco-ampolla (Piperacilina sódica + Tazobactam sódico)	Volumen de diluyente para adicionar al frasco ampolla
2,25 g (2 g/0,25 g)	10 mL
4,50 g (4 g/0,5 g)	20 mL

- Diluyentes compatibles para reconstitución:

- Inyección de cloruro de sodio al 0,9%
- Agua estéril para inyección*

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

Nota: Piperacilina sódica + Tazobactam sódico no es compatible y no se debe diluir con Ringer lactato.

La solución reconstituida debe ser retirada del frasco-ampolla con una jeringa. Cuando se reconstituye según las instrucciones, el contenido del frasco-ampolla retirado con la jeringa proporcionará la cantidad esperada de Piperacilina y Tazobactam.

La solución reconstituida puede ser diluida nuevamente hasta el volumen deseado (por ejemplo, 50 mL a 150 mL) con una solución intravenosa compatible, como sigue:

- Inyección de cloruro de sodio al 0,9%
- Agua estéril para inyección*
- Glucosa al 5%
- Glucosa al 5% y el 0,9% de cloruro sódico
- Ringer lactato**

* Volumen máximo recomendado de agua estéril para inyección por dosis es de 50 mL.

** Reconstituido con inyección de sodio al 0,9% para inyectable. La solución diluida debe administrarse hasta dos horas.

- Almacenamiento y estabilidad: La solución de Piperacilina sódica + Tazobactam sódico debe utilizarse dentro de 24 horas después de la reconstitución cuando se almacenan a temperatura ambiente (entre 15° y 30° C) o menos de 48 horas si se conserva refrigerada (2° y 8° C). La solución no utilizada debe ser desechada. Piperacilina sódica + Tazobactam sódico no es compatible con Ringer lactato cuando se almacena en las condiciones descritas anteriormente. Cuando la solución Ringer lactato se utiliza como diluyente intravenoso Piperacilina sódica + Tazobactam sódico debe ser reconstituido con una solución de cloruro sódico al 0,9%. La solución diluida debe administrarse dentro de las 2 horas.

- Incompatibilidades farmacéuticas: Piperacilina sódica + Tazobactam sódico no se debe mezclar con otras sustancias en la misma jeringa o frasco de infusión. No se ha establecido todavía su compatibilidad. Siempre que la Piperacilina sódica + Tazobactam sódico se administren conjuntamente con otro antibiótico, ambos deben ser administrados separadamente.

Debido a la inestabilidad química, Piperacilina sódica + Tazobactam sódico no se debe administrar en soluciones que contienen solo bicarbonato de sodio. Piperacilina sódica + Tazobactam sódico no debe añadirse a la sangre o productos sanguíneos o hidrolizados de albúmina.

SOBREDOSIS

No hay información disponible de sobredosis en seres humanos.

- Tratamiento de la intoxicación:

Ningún antídoto específico es conocido.

En caso de emergencia todas las medidas médicas intensivas necesarias son adecuadas.

En el caso de la excitabilidad motora o convulsiones, anticonvulsivos (Por ejemplo, diazepam o barbitúricos) puede estar indicada. En el caso de reacciones alérgicas graves (anafilácticas), medidas

generales indicadas deben ser empleadas (antihistamínicos, corticosteroides, simpaticomiméticos y, si es necesario oxígeno y respiración artificial).

- **Pacientes Mayores:** Deben seguir las orientaciones descritas anteriormente.