

PIPERAC COMPUESTO

PIPERACILINA 4 g

TAZOBACTAM 500 mg

Polvo para preparar solución inyectable

Venta bajo receta archivada

Uso intramuscular e intravenoso

FÓRMULA:

Cada frasco ampolla de 4,5 g contiene:

Piperacilina (como sal sódica)..... 4 g

Tazobactam (como sal sódica).....500 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antibiótico de amplio espectro.

INDICACIONES:

Tazobactam está indicado en el tratamiento de pacientes con infecciones moderadas a severas causadas por cepas productoras de betalactamasas sensibles a piperacilina/tazobactam y resistentes a la piperacilina de los microorganismos señalados en las siguientes patologías.

Apendicitis (complicada por ruptura o abscesos) y peritonitis causadas por cepas de *Escherichia coli* productoras de betalactamasas resistentes a la piperacilina o por los siguientes miembros del grupo de *Bacteroides fragilis*: *B. fragilis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron* o *B. vulgatus*. Los miembros individuales de este grupo se estudiaron en menos de 10 casos.

Infecciones de piel y fanelaras complicadas y no complicadas, tales como celulitis, abscesos cutáneos e infecciones isquémicas/diabéticas en los pies causadas por cepas de *Staphylococcus aureus* productoras de Betalactamasas resistente a la piperacilina.

Endometriosis posparto o enfermedad inflamatoria pelviana causada por cepas de *Escherichia coli* productoras de Betalactamasas resistentes a la piperacilina.

Infecciones respiratorias bajas.

Neumonía extrahospitalaria (solo de severidad moderada) causada por cepas de *Haemophilus influenzae* productoras de betalactamasas resistentes a la piperacilina.

Neumonía hospitalaria (moderada a severa) causadas por cepas de *Staphylococcus aureus* productoras de Betalactamasas resistente a la piperacilina (*Véase “Posología y forma de administración”*).

Infecciones urinarias.

Septicemias bacterianas.

Infecciones neutropénicas febriles en combinación con un aminoglucósido.

Como producto combinado, PIPERAC COMPUESTO está indicado únicamente para las afecciones arriba mencionadas. Las infecciones causadas por gérmenes susceptibles a la piperacilina, frente a los cuales la piperacilina ha demostrado ser eficaz, también pueden ser tratadas con PIPERAC COMPUESTO debido al contenido de piperacilina en la formulación. El componente tazobactam de esta combinación no disminuye la acción de la piperacilina contra microorganismos sensibles a la misma. En consecuencia, el tratamiento de infecciones mixtas causadas por microorganismos sensibles a la piperacilina y microorganismos productores de betalactamasas resistentes a la piperacilina y susceptibles a PIPERAC COMPUESTO, no requieren la adición de otro antibiótico (Véase “Posología y forma de administración”). PIPERAC COMPUESTO es eficaz como tratamiento empírico en las infecciones indicadas antes de la identificación de los microorganismos causantes debido a su amplio espectro de actividad bactericida contra bacterias aerobias y anaerobias grampositivas y gramnegativas.

Antes de iniciar la antibiototerapia, deberá realizarse un cultivo adecuado para aislar e identificar a los gérmenes causantes de la infección y para determinar su susceptibilidad a PIPERAC COMPUESTO. Al conocerse los resultados del cultivo y las pruebas de susceptibilidad, podrá ajustarse el tratamiento antimicrobiano, si fuera necesario.

Niños

Infecciones neutropénicas febriles en pacientes pediátricos en combinación con un aminoglucósido.

Infecciones intra-abdominales en niños de 2 años o mayores.
En infecciones serias, el tratamiento empírico con piperacilina/tazobactam puede iniciarse antes de conocerse los resultados de las pruebas de susceptibilidad.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

La piperacilina, una penicilina semisintética de amplio espectro, activa contra muchas bacterias aerobias y anaerobias grampositivas y gramnegativas, ejerce actividad bactericida por inhibición de la formación del tabique y la síntesis de la pared celular. El tazobactam, una sulfona del ácido triazolimetilpenicilánico, es un potente inhibidor de muchas betalactamasas, incluidas las enzimas mediadas por plásmidos y cromosomas que comúnmente causan resistencia a las penicilinas y cefalosporinas, incluso las cefalosporinas de tercera generación. El tazobactam posee muy poca actividad microbiológica intrínseca. La presencia de tazobactam en la formulación de piperacilina/tazobactam potencia y expande el espectro antibiótico de la piperacilina para abarcar muchas bacterias productoras de betalactamasas normalmente resistentes a éste y otros antibióticos betalactámicos. Por lo tanto, piperacilina/tazobactam combina las propiedades de un antibiótico de amplio espectro y un inhibidor de betalactamasas.

La combinación de piperacilina/tazobactam ha demostrado ser activa contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos productores de betalactamasas resistentes a la piperacilina, tanto in vitro como en las infecciones clínicas señaladas en las indicaciones del producto.

Aerobios grampositivos: *Staphylococcus aureus* (cepas no resistentes a la meticilina/oxacilina).

Aerobios gramnegativos: *Escherichia coli*. *Haemophilus influenzae* (cepas no betalactamasas negativas, resistentes a la ampicilina).

Anaerobios gramnegativos: *Bacteroides grupo fragilis* (*B. fragilis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron* o *B. vulgatus*).

No se conoce aún la significación clínica de los siguientes datos in vitro disponibles.

La combinación de piperacilina/tazobactam exhibe concetraciones inhibitorias mínimas (CIM) in vitro de 16 µg/ml o menos contra la mayoría (>90%) de las cepas de *Enterobacteriaceae*, CIM de 1 µg/ml o menos contra la mayoría (>90%) de las cepas de *Haemophilus spp.*, CIM de 8 µg/ml o menos contra la mayoría (>90%) de las cepas de *Staphylococcus spp* y CIM de 16 µg/ml o menos contra la mayoría (>90%) de las cepas de *Bacteroides spp.* Deberán hacerse ensayos para las cepas betalactamasas negativas contra piperacilina únicamente y deberán emplearse los puntos de corte para piperacilina en la evaluación de los resultados. Sin embargo, no se ha establecido la seguridad y eficacia de piperacilina/tazobactam para el tratamiento de infecciones clínicas debidas a microorganismos en estudios clínicos adecuados y bien controlados.

Aerobios grampositivos:

Enterococcus faecalis (sensible a la piperacilina); *Staphylococcus epidermidis* (cepas no resistentes a la meticilina/oxacilina) c b; *Streptococcus agalactiae**; *Streptococcus pneumoniae**; *Streptococcus pyogenes**; *Streptococos del grupo viridans**;

Aerobios gramnegativos:

Klebsiella oxytoca; *Klebsiella pneumoniae*; *Moraxella catarrhalis*; *Morganella morganii*; *Neisseria gonorrhoeae*; *Neisseria meningitidis**; *Proteus mirabilis*; *Proteus vulgaris*; *Pseudomonas aeruginosas* (sensible a la piperacilina); *Serratia marcescens*.

Anaerobios grampositivos:

Clostridium perfringens

Anaerobios gramnegativos:

Bacteroides distansoni; *Fusobacterium nucleatum*; *Prevotella melaninogenica* (antes *Bacterioides melaninogenicus*)

(*) Estas no son cepas productoras de betalactamasa y, por lo tanto, son sólo susceptibles a la piperacilina.

Pruebas de susceptibilidad

Métodos de dilución

Los métodos cuantitativos se emplean para determinar las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM). Estas CIM proporcionan estimaciones de la susceptibilidad bacteriana a los agentes antimicrobianos. Las CIM deben determinarse con un procedimiento estandarizado. Los procedimientos estandarizados se basan en un método de dilución (caldo o agar) o métodos equivalentes con concentraciones estandarizadas de inóculos y concentraciones estandarizadas de piperacilina y tazobactam en polvo. Los valores de CIM deben determinarse mediante diluciones en serie de piperacilina combinada con una concentración fija de 4 µg/ml de tabizactam.

Los valores de CIM obtenidos deben interpretarse conforme a los siguientes criterios.

Para <i>Enterobacteriaceae</i> :		
<i>CIM (µg/ml)</i>	<i>Interpretación</i>	
< 16	Sensible (S)	
32-64	Intermedio (I)	
>128	Resistente (R)	
Para <i>Haemophilus</i> :		
<i>CIM (µg/ml)</i>	<i>Interpretación</i>	
< 1	Sensible (S)	
> 2	Resistente (R)	
Para <i>Staphylococcus spp</i> :		
<i>CIM (µg/ml)</i>	<i>Interpretación</i>	
< 8	Sensible (S)	
> 16	Resistente (R)	

Un informe de “Sensible” indica que es probable que el germen sea inhibido si el agente antimicrobiano alcanza la concentración normalmente alcanzada en la sangre. Un informe de “intermedio” indica que el resultado debe considerarse como erróneo y, si el microorganismo no es totalmente sensible a otros antibióticos, se deberá repetir la prueba. Esta categoría significa una posible aplicabilidad clínica en sitios del organismo en los que el agente alcanza concentraciones fisiológicas o en situaciones en las que pueden emplearse dosis altas. Esta categoría también proporciona una zona buffer que impide que pequeños factores técnicos difíciles de controlar causen discrepancias significativas en la interpretación. Un informe de “Resistente” indica que es probable que el germen no sea inhibido si el agente antibacteriano logra la concentración generalmente alcanzada en la sangre, y por lo tanto, deberá seleccionarse otra terapéutica. Las pruebas de susceptibilidad estandarizadas requieren el empleo de microorganismos de control de laboratorio para controlar los aspectos técnicos de los procedimientos de laboratorio. Los microorganismos de control de laboratorio son cepas específicas de microorganismos para ensayos microbiológicos con propiedades biológicas intrínsecas relacionadas con los mecanismos de resistencia y su expresión genética en las bacterias; las cepas específicas no son clínicamente significativas en su estado microbiológico actual. Tanto el polvo standard de piperacilina como de tazobactam deberán proporcionar los siguientes valores de CIM en las pruebas contra las cepas de control de calidad señaladas:

<i>Microorganismo</i>	<i>CIM (µg/ml)</i>
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	1 - 4
<i>Escherichia coli</i> ATCC 35218	0,5 - 2
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	0,06 - 0,5
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,25 - 2

Técnicas para anaerobios

La susceptibilidad de las bacterias anaerobias a piperacilina/tazobactam puede determinarse por el método de dilución en agar para cepas de referencia o por otros métodos estandarizados. Los valores de dilución para las especies de Bacteroides deberán interpretarse de la siguiente manera:

<i>CIM (µg/ml)</i>	<i>Interpretación</i>
< 16	<i>Sensible (S)</i>
> 32	<i>Resistente (R)</i>

Las diluciones seriadas de piperacilina combinada con una concentración fija de 4 µg/ml de tazobactam deberán proporcionar los siguientes valores de CIM:

<i>Microorganismo</i>	<i>CIM (µg/ml)</i>
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	0,12 - 0,5
<i>Bacteroides thetalotaomicron</i> ATCC 29741	4 - 16

Métodos de difusión

Los métodos cuantitativos que requieren determinación del diámetro de las zonas de inhibición también brindan estimaciones reproducibles de la susceptibilidad de las bacterias a los agentes antimicrobianos. Un método estandarizado de este tipo requiere el empleo de concentraciones estandarizadas de inóculos. Dicho método utiliza discos de papel impregnados con 100 µg de piperacilina /10 µg de tazobactam para comprobar la sensibilidad de las bacterias a piperacilina/tazobactam. Se aplica la misma interpretación que para los resultados con los métodos de dilución arriba indicados.

El informe de laboratorio con los resultados de la prueba de susceptibilidad estandarizada en disco simple con un disco impregnado con 100/10 µg de piperacilina/tazobactam deberá interpretarse conforme a los siguientes criterios:

Para <i>Enterobacteriaceae</i> :		
<i>Diámetro de zona (mm)</i>	<i>Interpretación</i>	
> 21	Sensible (S)	
18 - 20	Intermedio (I)	
< 17	Resistente (R)	
Para <i>Staphylococcus spp</i> :		
<i>Diámetro de zona (mm)</i>	<i>Interpretación</i>	
> 20	Sensible (S)	
< 19	Resistente (R)	

Al igual que con los métodos de dilución estandarizados, los métodos de difusión requieren el empleo de microorganismos de control de laboratorio para controlar aspectos técnicos de los procedimientos de laboratorio. Los microorganismos de control de laboratorio son cepas específicas de microorganismos para ensayos microbiológicos con propiedades biológicas intrínsecas relacionadas con los mecanismos de resistencia y su expresión genética en las bacterias; las cepas específicas no son clínicamente significativas en su estado microbiológico actual.

Para la técnica de difusión, el disco con 100/10 mcg de piperacilina/tazobactam deberá proporcionar los siguientes diámetros de zona en estas cepas de control de calidad para pruebas de laboratorio.

<i>Microorganismo</i>	<i>Diámetro de zona (mm)</i>
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	24 - 30
<i>Escherichia coli</i> ATCC 35218	24 - 30
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	27 - 36

FARMACOCINÉTICA:

Absorción: Para administración intramuscular únicamente.

La piperacilina y el tazobactam son bien absorbidos cuando se administran por vía intramuscular, con una biodisponibilidad absoluta del 71% para la piperacilina y del 84% para el tazobactam.

Distribución: Tanto la piperacilina como el tazobactam se unen en aproximadamente un 30% a las proteínas plasmáticas. La unión a las proteínas de la piperacilina o del tazobactam no se altera por la presencia de otros compuestos. La unión a las proteínas del metabolito del tazobactam es insignificante.

La combinación piperacilina/tazobactam se distribuye ampliamente en tejidos y humores tales como mucosa intestinal, vesícula biliar, pulmón, bilis y huesos. La concentración tisular media es generalmente del 50 al 100% de la obtenida en plasma. Las concentraciones plasmáticas máximas de piperacilina y tazobactam se alcanzan inmediatamente al término de la infusión endovenosa de PIPERAC COMPUESTO. Las concentraciones plasmáticas de la piperacilina, después de una infusión de 30 minutos de PIPERAC COMPUESTO, fueron similares a las registradas cuando se administraron dosis equivalentes de piperacilina sola, con concentraciones plasmáticas máximas medias de aproximadamente 134, 242 y 298 µg/ml para las dosis de 2,25 g, 3,375 g y 4,5 g de PIPERAC COMPUESTO (piperacilina/tazobactam), respectivamente. Las concentraciones plasmáticas máximas medias de tazobactam fueron de 15, 24 y 34 µg/ml respectivamente. Luego de una infusión endovenosa de 30 minutos con 3,375 g de PIPERAC COMPUESTO cada 6 horas, las concentraciones plasmáticas de piperacilina y tazobactam en estado de equilibrio fueron similares a las que se obtienen después de la primera dosis. Asimismo, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio no fueron diferentes a las alcanzadas después de la primera dosis cuando se administraron dosis de 2,25 g ó 4,5 g de PIPERAC COMPUESTO mediante infusiones de 30 minutos cada 6 horas. La Tabla 1 presenta las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio después de infusiones de 30 minutos cada 6 horas.

TABLA 1									
CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS MEDIAS EN ESTADO DE EQUILIBRIO EN ADULTOS DESPUÉS DE LA INFUSIÓN ENDOVENOSA DE 30 MINUTOS DE PIPERACILINA/TAZOBACTAM CADA 6 HORAS									
PIPERACILINA									AUC**
Concentraciones plasmáticas** (µg/ml)									(µg/h/ml)
Dosis de piperacilina/tazobactam	Nº de pacientes evaluables	30 min	1 hora	2 horas	3 horas	4 horas	6 horas	AUC ₀₋₆	131 (14)
2,25 g	8	134 (14)	57 (14)	17,1 (23)	5,2 (32)	2,5 (35)	0,9 (14) ^B		322 (16)
3,375 g	6	242 (12)	106 (8)	34,6 (20)	11,5 (19)	5,1 (22)	1,0 (10)		242 (10)
4,5 g	8	298 (14)	141 (19)	46,6 (28)	16,4 (29)	6,9 (29)	1,4 (30)		322 (16)
TAZOBACTAM									AUC**
Concentraciones plasmáticas** (µg/ml)									(µg/h/ml)
Dosis de piperacilina/tazobactam	Nº de pacientes evaluables	30 min	1 hora	2 horas	3 horas	4 horas	6 horas	AUC ₀₋₆	131 (14)
2,25 g	8	14,8 (14)	7,2 (22)	2,6 (30)	1,1 (35)	0,7 (6) ^C	< 0,5		16,0 (21)
3,375 g	6	24,2 (14)	10,7 (7)	4,0 (18)	1,4 (21)	0,7 (16) ^B	< 0,5		25,0 (8)
4,5 g	8	33,8 (15)	17,3 (16)	6,8 (24)	2,8 (25)	1,3 (30)	< 0,5		39,8 (15)
** Los números en paréntesis son coeficientes de variación (CV%)									
a: Piperacilina y tazobactam se administraron combinados -b: N =4 - c: N =3									

Después de la administración de dosis únicas o múltiples de PIPERAC COMPUESTO a voluntarios sanos, la vida media plasmática de piperacilina y tazobactam osciló entre 0,7 y 1,2 horas y no se vio alterada por la dosis o la duración de la infusión.

Metabolismo: La Piperacilina se metaboliza a un metabolito desetilado menor, microbiológicamente activo. El tazobactam se metaboliza a un solo metabolito microbiológicamente inactivo.

Eliminación: La piperacilina y el tazobactam se eliminan a través del riñón por filtración glomerular y secreción tubular. La piperacilina se excreta rápidamente como droga inalterada, recuperándose el 68% de la dosis administrada en la orina. El tazobactam y su metabolito se eliminan principalmente por vía renal; el 80% de la dosis administrada en droga inalterada y el resto en forma de un único metabolito. La piperacilina, el tazobactam y el metabolito desetil-piperacilina también se excretan en la bilis.

La vida media de eliminación de la piperacilina y del tazobactam aumenta con la presencia de disminución del clearance renal.

No se detectan variaciones significativas en la farmacocinética de la piperacilina debido al tazobactam. La piperacilina parece reducir la velocidad de eliminación del tazobactam.

Poblaciones especiales

La vida media de la piperacilina y del tazobactam aumenta aproximadamente un 25% y 18% respectivamente en pacientes con cirrosis hepática, en comparación con voluntarios sanos. La vida media de la piperacilina y del tazobactam aumenta en pacientes con menor clearance de creatinina. Con clearance de creatinina inferior a 20 ml/min, la vida media de la piperacilina y del tazobactam es 2 y 4 veces mayor, respectivamente, que la observada en pacientes con función renal normal.

La hemodialisis extrae el 30 al 50% de la dosis de piperacilina/tazobactam y un 5% adicional de la dosis de tazobactam como su metabolito. La diálisis peritoneal elimina aproximadamente el 6% y 21% de las dosis de piperacilina y tazobactam, respectivamente, con un 18% de la dosis de tazobactam eliminada como su metabolito.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Piperacilina/tazobactam debe administrarse por infusión endovenosa lenta (por ejemplo, durante 20-30 minutos) o por inyección endovenosa lenta (durante por lo menos 3-5 minutos).

Para uso intramuscular únicamente no debe excederse la dosis de 2 g de piperacilina/250 mg de tazobactam por sitio de inyección.

Función renal normal (clearance de creatinina >90 ml/min).

La dosis total diaria habitual de PIPERAC COMPUESTO en adultos es de 3,375 g cada 6 horas, o sea un total de 13,5 g (12 g de piperacilina sódica/ 1,5 g de tazobactam sódico). El tratamiento empírico inicial en pacientes con neumonía hospitalaria deberá comenzar con dosis de 3,375 g de PIPERAC COMPUESTO administradas cada 4 horas mas un aminoglucósido. Se deberá continuar el tratamiento con el aminoglucósido en aquellos pacientes en los que se aisló Pseudomonas aeruginosa. En los casos en que no se haya aislado Pseudomonas aeruginosa, se podrá suspender el aminoglucósido a criterio del médico.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal o sometidos a hemodiálisis, deberá ajustarse la dosis endovenosa y los intervalos de administración en relación al grado de disfunción renal. En pacientes con neumonía hospitalaria que reciban tratamiento concomitante con un aminoglucósido, la posología del aminoglucósido deberá ajustarse de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. Las dosis diarias recomendadas de tazobactam en pacientes con insuficiencia renal son las siguientes:

Recomendaciones posológicas de Tazobactam para todas las indicaciones, incluso neumonía hospitalaria	
Clearance de creatinina (ml/min)	Posología recomendada
> 40 - 90	12 g / 1,5 g por día en dosis divididas de 3,375 g cada 6 horas.
20 - 40	8 g / 1 g por día en dosis divididas de 2,25 g cada 6 horas.
< 20	6 g / 0,75 g por día en dosis divididas de 2,25 g cada 8 horas.

En pacientes sujetos a hemodiálisis independientemente del trastorno tratado, la dosis máxima es de 2,25 g de PIPERAC COMPUESTO administrada cada 8 horas. Además, dado que la hemodiálisis elimina entre el 30% y 40% de la dosis de PIPERAC COMPUESTO en 4 horas, deberá administrarse una dosis adicional de 0,75 g de PIPERAC COMPUESTO después de cada sesión de diálisis. En pacientes con insuficiencia renal, la determinación de los niveles séricos de PIPERAC COMPUESTO proporcionará pautas adicionales para el ajuste posológico.

Neutropenia pediátrica

Pacientes neutropénicos febriles en combinación con un aminoglucósido.

En niños con función renal normal y menos de 50 kg de peso, la dosis deberá ajustarse a 80 mg de piperacilina / 10 mg de

tazobactam por kg administrada cada 6 horas en combinación con la dosis adecuada de un aminoglicósido.

En niños de más de 50 kg de peso, se administrará la posología para adultos en combinación con la dosis adecuada de un aminoglicósido.

Infecciones intra-abdominales pediátricas

En niños de 2 a 12 años de hasta 40 kg de peso y con función renal normal, la dosis recomendada es de 100 mg de piperacilina / 12,5 mg de tazobactam por kilogramo de peso corporal cada 8 horas.

En niños de 2 a 12 años de no más de 40 kg de peso y con función renal normal, seguir las recomendaciones posológicas para adultos. Se recomienda un período mínimo de 5 días y máximo de 14 días de tratamiento, considerando que la administración de la dosis deberá continuar por lo menos 48 horas después de la resolución de los signos y síntomas clínicos.

Duración del tratamiento

La duración habitual del tratamiento con PIPERAC COMPUESTO es de 7 a 10 días. Sin embargo, la duración recomendada en neumonía hospitalaria es de 7 a 14 días de tratamiento con PIPERAC COMPUESTO. La duración del tratamiento en todas las infecciones deberá basarse en la severidad de la infección y en el progreso bacteriológico y clínico del paciente.

- Administración endovenosa

- Preparación de la reconstitución

Cada frasco-ampolla de PIPERAC COMPUESTO 4,5 g se reconstituye con 5 ml por cada gramo de Piperacilina, usando alguno de los diluyentes para reconstitución compatibles que se detallan más abajo. Agitar bien hasta su completa disolución. El frasco-ampolla monodosis deberá emplearse inmediatamente después de su reconstitución. Deberá descartarse la solución restante después de 24 horas, si fue mantenida a temperatura ambiente (20 °C - 25 °C) ó después de 48 horas, si se conservó en la heladera (2 °C - 8 °C).

- Diluyentes compatibles, para reconstitución

Cloruro de sodio 0,9% para inyección

Agua estéril para inyección

Dextrosa al 5%

Solución salina bacteriostática/Parabenos

Agua bacteriostática/Parabenos

Solución salina bacteriostática/Alcohol bencilico

Agua bacteriostática/Alcohol bencilico

La solución reconstituida de PIPERAC COMPUESTO deberá ser luego diluida (volumen recomendado de 50 ml a 150 ml por dosis) en una de las soluciones diluyentes endovenosas compatibles detalladas más abajo. Administrar por infusión endovenosa lenta durante un periodo mínimo de 30 minutos. Durante la infusión es aconsejable suspender la solución para infusión primaria.

- Soluciones diluyentes endovenosas compatibles:

Cloruro de sodio (0,9%) para inyección

Agua estéril para inyección - volumen máximo recomendado 50 ml/dosis.

Dextrosa al 5%

Dextran al 6% en solución salina.

La solución de Ringer-Lactato no es compatible con PIPERAC COMPUESTO.

Cuando se indique tratamiento concomitante con aminoglicósidos, PIPERAC COMPUESTO y el amunoglicósido, deberán reconstituirse y administrarse por separado debido a la inactivación *in-vitro* del aminoglicósido por la penicilina (véase Precauciones-Interacciones con drogas).

PIPERAC COMPUESTO no debe mezclarse con otros medicamentos en la misma jeringa o frasco de infusión ya que no se ha establecido su compatibilidad.

Debido a la inestabilidad química, piperacilina/tazobactam no debe emplearse con soluciones de bicarbonato de sodio.

No debe añadirse piperacilina/tazobactam a hemoderivados o hidrolizados de albúmina.

- Administración intramuscular

Únicamente para administración intramuscular deberá reconstituirse con 4 ml de uno de los diluyentes compatibles por cada 2,25 g de piperacilina/tazobactam.

- Estabilidad de reconstitución

PIPERAC COMPUESTO cuando se lo reconstituye con diluyentes compatibles es estable en envases de vidrio ó plástico (jeringas plásticas, bolsas IV y tubuladuras). Los estudios de estabilidad en las bolsas IV demostraron que el producto se mantiene estable por 24 horas a temperatura ambiente y hasta 1 semana en la heladera. La estabilidad de PIPERAC COMPUESTO se mantiene en una inyección endovenosa con bomba ambulatoria, por un periodo de 12 horas a temperatura ambiente.

PIPERAC COMPUESTO no contiene conservadores. Deberán emplearse técnicas asépticas adecuadas durante la preparación.

CONTRAINDICACIONES:

PIPERAC COMPUESTO está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a alguna de las penicilinas, cefalosporinas o inhibidores betalactámicos.

ADVERTENCIAS:

SE HAN REGISTRADO CASOS DE REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD (ANAFILÁCTICAS) SERIOS Y HASTA FATALES EN PACIENTES TRATADOS CON PENICILINA. ES MAS PROBABLE QUE ESTAS REACCIONES SE MANIFIESTEN EN PACIENTES CON ANTECEDENTES DE HIPERSENSIBILIDAD A LA PENICILINA O A MÚLTIPLES ALERGENOS. SE HA INFORMADO DE PACIENTES CON ANTECEDENTES DE HIPERSENSIBILIDAD A LAS PENICILINAS QUE MANIFESTARON REACCIONES SEVERAS AL SER TRATADOS CON CEFALOSPORINAS.

ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO CON PIPERAC COMPUESTO, ES PRECISO EFECTUAR UN INTERROGATORIO MINUCIOSO PARA DETERMINAR SI EL PACIENTE YA HA PRESENTADO REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A LAS PENICILINAS, CEFALOSPORINAS U OTROS ALERGENOS. EN PRESENCIA DE UNA REACCIÓN ALÉRGICA, SE DEBERÁ SUSPENDER LA ADMINISTRACIÓN DE PIPERAC COMPUESTO E INSTITUIR EL TRATAMIENTO ADECUADO. LAS REACCIONES ANAFILÁCTICAS SERIAS REQUIEREN TRATAMIENTO INMEDIATO CON EPINEFRINA Y OTRAS MEDIDAS DE URGENCIA, TALES COMO ADMINISTRACIÓN DE OXÍGENO, CORTICOIDES ENDOVENOSOS Y CONTROL DE LAS VÍAS AEREAS, INCLUYENDO INTUBACIÓN, SEGÚN ESTUVIERA CLÍNICAMENTE INDICADO.

Se han registrado casos de colitis pseudomembranosa con casi todos los antibióticos, incluso con piperacilina/tazobactam, cuya severidad puede variar desde leve hasta riesgo de muerte. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea después de la administración del agente antibacteriano. El tratamiento con antibióticos altera la flora normal del colon y puede permitir la hiperproliferación de clostridia. Los estudios indican que una toxina producida por *Clostridium difficile* es una de las causas principales de "colitis por antibióticos". Después de establecerse el diagnóstico de colitis pseudomembranosa, se deberán instituir las correspondientes medidas terapéuticas. Los casos leves habitualmente responden con la sola suspensión del tratamiento. En casos moderados a severos, se deberá considerar la administración de líquidos y electrolitos, suplementos proteicos y tratamiento con un agente antimicrobiano clínicamente eficaz contra *Clostridium difficile*.

PRECAUCIONES:

Generales

Se han observado manifestaciones hemorrágicas en algunos pacientes tratados con antibióticos betalactámicos, incluso con la piperacilina. En algunos casos estas reacciones estuvieron asociadas con anomalías detectadas en pruebas de coagulación, tales como tiempo de coagulación, agregación plaquetaria y tiempo de protrombina, y es probable que se manifiesten en pacientes con insuficiencia renal. En presencia de hemorragias, se deberá suspender la administración de PIPERAC COMPUESTO e instituir el tratamiento adecuado. Deberá tenerse en cuenta la posibilidad de aparición de microorganismos resistentes que podrían causar sobreinfecciones. Si tal fuera el caso, deberán instituirse las medidas adecuadas.

Al igual que con otras penicilinas, los pacientes pueden presentar excitabilidad neuromuscular o convulsiones cuando se

administran dosis endovenosas superiores a las recomendadas (especialmente en presencia de insuficiencia renal).

Deberá tenerse en cuenta que PIPERAC COMPUESTO es una sal monosódica de la piperacilina y una sal monosódica del tazobactam que contiene un total de 2,35 mEq (54 mg) de Na⁺ por gramo de piperacilina en el producto combinado cuando se considere el tratamiento en pacientes que requieren restricción de sal. Deberán realizarse determinaciones periódicas de electrolitos en pacientes con bajas reservas de potasio y se deberá considerar la posibilidad de hipopotasemia en pacientes con reservas potencialmente bajas de potasio tratados con citotóxicos o diuréticos. Como ocurre con otras penicilinas semisintéticas, el tratamiento con piperacilina se encuentra asociado con una mayor incidencia de fiebre y rash en pacientes con fibrosis quística.

Puede producirse leucopenia y neutropenia, especialmente durante el tratamiento prolongado; por lo tanto, deberán realizarse evaluaciones periódicas de la función hematopoyética.

Análisis de laboratorio

Se recomiendan evaluaciones periódicas (por ejemplo ≥ 21 días) de la función hematopoyética, en especial durante el tratamiento prolongado.

Embarazo

Efectos teratogénicos Embarazo categoría B

Los estudios llevados a cabo en ratones y ratas no demostraron efectos embriotóxicos o teratogénicos debido a la combinación de piperacilina-tazobactam. No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con la combinación de piperacilina-tazobactam o con piperacilina o tazobactam por separado en mujeres embarazadas. Tanto la piperacilina como el tazobactam atraviesan la placenta. Este producto deberá administrarse a mujeres embarazadas sólo si el beneficio esperado justifica los posibles riesgos para la madre y el feto.

Lactancia

La piperacilina se excreta en la leche materna en concentraciones bajas. No se ha evaluado la significación de estas concentraciones de tazobactam en la leche materna. Se recomienda precaución cuando se administre PIPERAC COMPUESTO a mujeres en periodo de lactancia.

Empleo en pediatría

No se ha establecido la seguridad y eficacia de PIPERAC COMPUESTO en pacientes menores de 2 años.

Empleo en ancianos

Los pacientes mayores de 65 años no están expuestos a un mayor riesgo de manifestar reacciones adversas debido sólo a la edad. Sin embargo, deberá ajustarse la dosis en presencia de insuficiencia renal (véase "Posología y forma de administración")

Carcinogénesis, mutagénesis, daño a la fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad a largo plazo en animales con piperacilina/tazobactam, piperacilina o tazobactam.

Mutagénesis

La combinación de piperacilina/tazobactam fue negativa en los ensayos de mutagenicidad microbiana, en el ensayo de síntesis de ADN no programada, en el ensayo de mutación de punto en mamíferos (locus HPRT de células ovariáticas de hámster chino) y en el ensayo de transformación de células de mamíferos (BALB/c-3T3). *In vivo*, la combinación de piperacilina/tazobactam no indujo aberraciones cromosómicas en ratas con dosis endovenosas.

La piperacilina fue negativa en los ensayos de mutagenicidad microbiana. No se detectó daño al ADN en bacterias (ensayo Recmutante) expuestas a piperacilina. La piperacilina fue negativa en el ensayo de síntesis de ADN no programada y en el ensayo de transformación celular (BALB/c-3T3). La piperacilina fue positiva en el ensayo de mutación de punto en mamíferos (células de linfoma de ratones). *In vivo*, la piperacilina no indujo aberraciones cromosómicas en ratas con dosis endovenosas.

El tazobactam fue negativo en los ensayos de mutagenicidad microbiana, en el ensayo de síntesis de ADN no programada y en el ensayo de mutación de punto en mamíferos (locus HPRT de células ovariáticas de hámster chino). En otro ensayo de mutación de punto en mamíferos (células de linfoma de ratones), el tazobactam fue positivo. El tazobactam fue negativo en el ensayo de transformación celular (BALB/c-3T3). En un ensayo citogénico *in vitro* (células pulmonares de hámster chino), el tazobactam fue negativo. *In vivo*, el tazobactam no indujo aberraciones cromosómicas en ratas con dosis endovenosas.

Daño a la fertilidad

Los estudios de reproducción en ratas no revelaron evidencia de daño a la fertilidad debido a la piperacilina, tazobactam o piperacilina/tazobactam.

Interacciones con drogas

Aminoglicósidos: La mezcla de PIPERAC COMPUESTO con un aminoglicósido *in vitro*, puede producir una significativa inactivación del aminoglicósido. (Véase "Posología y Forma de Administración. Soluciones endovenosas compatibles para dilución").

Cuando se coadministró PIPERAC COMPUESTO con tobramicina, se observó una disminución del 11% en el área bajo la curva, del 32% en el clearance renal y del 38% en la recuperación urinaria de la tobramicina. La alteración de la farmacocinética de la tobramicina al administrarse concomitantemente con piperacilina/tazobactam puede deberse a la inactivación *in vivo* e *in vitro* de la tobramicina en presencia de piperacilina/tazobactam. Se ha comprobado la inactivación de los aminoglicósidos en presencia de drogas de la clase de penicilinas. Se ha postulado que el complejo penicilinas-aminoglicósidos es microbiológicamente inactivo y de toxicidad desconocida. En pacientes con disfunción renal severa (por ejemplo, pacientes en hemodiálisis crónica), la administración de tobramicina en combinación con piperacilina altera significativamente la farmacocinética de la tobramicina. Se desconoce el grado de alteración de la farmacocinética de la tobramicina y de la toxicidad potencial del complejo penicilinas-aminoglicósidos con la administración concomitante de un aminoglicósido y piperacilina/tazobactam en pacientes con disfunción renal leve a moderada.

Probencid: La administración concomitante de probencid y PIPERAC COMPUESTO prolonga la vida media de la piperacilina en un 21% y la del tazobactam en un 71%.

Vancomicina: No se han observado interacciones farmacocinéticas entre PIPERAC COMPUESTO y vancomicina.

Heparina: Deberán realizarse controles periódicos y determinaciones frecuentes de los parámetros de coagulación durante la coadministración de PIPERAC COMPUESTO con dosis altas de heparina, anticoagulantes orales u otras drogas con potencial de alterar el sistema de coagulación o la función plaquetaria.

Vecuronio: la coadministración de piperacilina con vecuronio ha demostrado prolongar el bloqueo muscular del vecuronio.

PIPERAC COMPUESTO (piperacilina/tazobactam) podría producir el mismo fenómeno si se administra junto con vecuronio. Debido al mecanismo de acción similar, es probable que se prolongue el bloqueo neuromuscular producido por los miorrelajantes no despolarizantes en presencia de piperacilina.

Interacciones con las pruebas de laboratorio

Al igual que con otras penicilinas, la administración de PIPERAC COMPUESTO puede provocar una reacción falso-positiva para la glucosa en orina con el método de reducción con cobre. Se recomienda emplear reacciones enzimáticas de oxidasa de glucosa para la determinación de glucosuria.

Se han recibido informes de resultados positivos con el EIA (enzimoinmunoensayo) con *Platelia Aspergillus* de Bio-Rad Laboratorios en pacientes tratados con piperacilina/tazobactam inyectable que posteriormente no presentaron infección por *Aspergillus*. Se han comunicado reacciones cruzadas con polifuranasas y polisicáridos no *aspergilos* con el EIA (enzimoinmunoensayo) de Bio-Rad Laboratorios con *Platelia Aspergillus*.

Por lo tanto, los resultados positivos en pacientes tratados con piperacilina/tazobactam deben ser interpretados con precaución y confirmados por otros métodos diagnósticos.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas se detallan por categoría de frecuencia según el Consejo para la Organización Internacional de Ciencias Médicas:

Muy frecuentes	$\geq 10\%$
Frecuentes	$\geq 1\%$
Infrecuentes	$\geq 0,1\%$ a $< 1\%$
Raras	$\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$

Muy raras < 0,01%

Sistema orgánico

Sistema hemolinfático:

Infrecuentes:

Raras:

Muy raras:

Sistema inmunitario:

Infrecuentes:

Raras:

Sistema metabólico y nutricional:

Muy raras:

Sistema nervioso:

Infrecuentes:

Sistema cardiovascular:

Infrecuentes:

Raras:

Aparato gastrointestinal:

Frecuentes:

Infrecuentes:

Raras:

Aparato hepatobiliar:

Infrecuentes:

Raras:

Piel y tejido subcutáneo:

Frecuentes:

Infrecuentes:

Raras:

Muy raras:

Sistema musculoesquelético y tejido conectivo:

Raras:

Aparato genitourinario:

Infrecuentes:

Raras:

Muy raras:

Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración:

Infrecuentes:

Raras:

El tratamiento con piperacilina ha sido asociado con una mayor incidencia de fiebre y erupciones en pacientes con fibrosis quística.

SOBREDOSIS:

Existen informes post-venta de sobredosis con piperacilina/tazobactam. La mayoría de los episodios manifestados, que incluyen náuseas, vómitos y diarrea, también se han informado con las dosis habituales recomendadas. Los pacientes pueden presentar excitabilidad neuromuscular o convulsiones cuando se administran dosis endovenosas más altas que las recomendadas (particularmente en presencia de insuficiencia renal).

El tratamiento de la sobredosis debe ser sintomático y de apoyo de acuerdo con la condición clínica del paciente. La hemodiálisis puede reducir las concentraciones séricas excesivas de la piperacilina o de tazobactam.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con alguno de los Centros de Toxicología del país. Entre otros:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital de Pediatría "Dr. Garrahan": (011) 4943-1455

Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160

CONSERVACIÓN:

PIPERAC COMPUESTO. POLVO PARA PREPARAR SOLUCIÓN INYECTABLE:

CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 15 °C y 30 °C, AL ABRIGO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD

PIPERAC COMPUESTO RECONSTITUIDO:

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE (20 °C - 25 °C) DURANTE 24 HS., O EN HELADERA ENTRE 2 °C y 8 °C, DURANTE 48 HS. AL ABRIGO DE LA LUZ.

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

PRESENTACIÓN:

Envases con un frasco ampolla y envases con 20 y 42 frascos ampolla, siendo estos últimos para uso hospitalario exclusivo.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica, y no puede repetirse sin nueva receta médica"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 55.266

Director Técnico: Leonardo Iannello
Farmacéutico

Fecha de última revisión: 11/2009



Planta: Lamadrid 802 - Quilmes - Pcia. de Bs. As., Argentina.
C.P. (B1878CZV) Tel. Fax: (54) (11) 4251-5954/5955