

REF.: RF1747920/21

REG. ISP N°F-26763/22

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
PIPERACILINA/TAZOBACTAM POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 4,5 g

**PIPERACILINA + TAZOBACTAM POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 4,5 g**

**COMPOSICIÓN:**

Cada Frasco ampolla contiene:

Piperacilina Sódica

equivalente a Piperacilina.....4,0 g

Tazobactam Sódico

equivalente a Tazobactam..... 0,5 g

**FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo para Solución Inyectable.

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

~~Indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones, cuando son debidas a microorganismos sensibles demostrado por antibiograma: infecciones intraabdominales, del tracto respiratorio inferior, ginecológicas y septicemia bacteriana; en infecciones del tracto genitourinario, óseas y articulares; infecciones de la piel, tejidos blandos y endocarditis bacteriana.~~

Tratamiento de infecciones polimicrobianas severas en que se sospecha presencia de microorganismos aeróbicos y anaerobios (intra-abdominal, piel y estructuras cutáneas, tracto respiratorio superior e inferior, ginecología).

Usos clínicos: Piperacilina/Tazobactam se emplea en el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños de más de 2 años de edad.

Usos clínico

Adultos

- Infecciones del tracto respiratorio inferior
- Infecciones urinarias
- Infecciones intra-abdominales
- Infecciones de piel y estructuras cutáneas.
- Septicemia bacteriana
- Infecciones ginecológicas tales como endometritis post-parto y enfermedad inflamatoria pélvica.
- Infecciones neutropénicas febriles en combinación con un aminoglucósido
- Infecciones óseas y articulares
- Infecciones polimicrobianas (aerobios y anaerobios grampositivos y gramnegativos)

REF.: RF1747920/21

REG. ISP N°F-26763/22

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
PIPERACILINA/TAZOBACTAM POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 4,5 g

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 con tazobactam puede iniciarse antes de conocerse los resultados de las pruebas de susceptibilidad.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN.

Posología

La dosis y frecuencia de la administración de Piperacilina/Tazobactam depende de la gravedad y ubicación de la infección y de los patógenos esperados.

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

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento se basará en la gravedad de la infección y en la evolución clínica y bacteriológica del paciente.

Pacientes adultos y adolescentes desde los 12 años de edad Infecciones

La dosis habitual es de 4 g de piperacilina/0,5 g de tazobactam administrados cada 6- 8 horas.

En infecciones graves puede administrarse dosis de hasta 18 g de piperacilina/2,25 g de tazobactam diarios en dosis divididas.

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 se podrá aplicar también para tratar pacientes con otras infecciones indicadas, cuando son particularmente graves.

La tabla siguiente resume la frecuencia de tratamiento y la dosis recomendada para los pacientes adultos y adolescentes, por indicación o enfermedad:

| Frecuencia de tratamiento | Piperacilina/Tazobactam 4 g/0,5 g                                                       |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Cada 6 horas              | Neumonía grave                                                                          |
|                           | Adultos neutropénicos con fiebre que se sospecha que se debe a una infección bacteriana |
| Cada 8 horas              | Infecciones complicadas del tracto urinario (incluida la pielonefritis)                 |
|                           | Infecciones intra-abdominales complicadas                                               |

REF.: RF1747920/21

REG. ISP N°F-26763/22

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PIPERACILINA/TAZOBACTAM POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 4,5 g

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

~~Adultos y niños mayores de 12 años.~~

~~La dosis usual recomendada es de 2 ó 4 g de piperacilina con 250 ó 500 mg de tazobactam administrados cada 06 a 08 horas durante 7 días.~~

Pacientes con insuficiencia renal.

La dosis intravenosa se deberá ajustar al grado de insuficiencia renal real como sigue (cada paciente deberá ser monitoreado cuidadosamente por signos de toxicidad farmacológica; la dosis e intervalo del medicamento se deberá ajustar en correspondencia):

| Aclaramiento de creatinina (mL/min) | Piperacilina + Tazobactam (dosis recomendada)      |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------|
| > 40                                | No se requiere de ajuste de la dosificación        |
| 20-40                               | Dosis máxima sugerida:<br>4 g/ 0,5 g cada 8 horas  |
| < 20                                | Dosis máxima sugerida:<br>4 g/ 0,5 g cada 12 horas |

Para los pacientes con hemodiálisis, se deberá administrar una dosis adicional de 2/0,25 g de piperacilina/tazobactam después de cada período de diálisis, puesto que la hemodiálisis remueve el 30%-50% de piperacilina en 4 horas.

Pacientes con insuficiencia hepática.

No se requiere de ajuste de la dosificación (consulte la sección de propiedades Farmacocinéticas).

Pacientes de edad avanzada.

No se requiere de ajuste de la dosis para los pacientes de edad avanzada con función renal normal o valores de aclaramiento de creatinina sobre 40 ml/min.

**Población pediátrica (2-12 años de edad)**

**Infecciones**

La siguiente tabla resume la frecuencia de tratamiento y la dosis por peso corporal en pacientes pediátricos de 2 a 12 años de edad, 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 <u>en combinación con una dosis adecuada de un aminoglucósido, * En niños con función renal normal y de menos de 50 kg de peso. Niños con más de 50 kg se administra posología de</u> | Niños neutropénicos con fiebre que se sospecha que se debe a infecciones bacterianas * |

REF.: RF1747920/21

REG. ISP N°F-26763/22

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PIPERACILINA/TAZOBACTAM POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 4,5 g

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <u>adultos.</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                 |
| <b>100 mg de piperacilina/12,5 mg de tazobactam por kg de peso corporal/cada 8 horas.</b><br><b><u>En niños de hasta 40 kg de peso y con función renal normal. En niños con más de 40 kg de peso, seguir recomendaciones posológicas de adultos. Se recomienda un período mínimo de 5 días y máximo de 14 días de tratamiento, sin perjuicio que la administración se debe continuara por lo menos 48 horas después de resolverse los síntomas clínicos.</u></b> | <b>Infecciones intraabdominales complicadas</b> |

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

~~Niños mayores de 2 años.~~

~~Se sugiere 100 mg de piperacilina con 12,5 mg tazobactam/Kg de peso/cada 08 horas (máximo 4 g de piperacilina cada 08 horas).~~

Pacientes con insuficiencia renal.

La dosis intravenosa se deberá a justar al grado de insuficiencia renal real como sigue (cada paciente deberá ser monitoreado cuidadosamente por signos de toxicidad farmacológica; la dosis e intervalo del medicamento se deberá ajustar en correspondencia):

| <b>Aclaramiento de creatinina (mL/min)</b> | <b>Piperacilina + Tazobactam (dosis recomendada)</b>         |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| > 50                                       | No se requiere de ajuste de la dosificación                  |
| ≤ 50                                       | 70 mg de piperacilina/8,75 mg de tazobactam/kg cada 8 horas. |

Para los niños bajo hemodiálisis, se debe administrar una dosis adicional de 40 mg de piperacilina/ 5 mg de tazobactam/kg después de cada período de diálisis.

Uso en niños menores de los 2 años de edad.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Piperacilina + Tazobactam en niños con edades entre los 0 y 2 años.

No se dispone de datos procedentes de estudios clínicos controlados.

**Duración del tratamiento**

La duración habitual del tratamiento para la mayoría de las indicaciones se encuentra en el rango de 5-14 días. Sin embargo, la duración del tratamiento se deberá guiar por la gravedad de la infección, los patógenos y el progreso clínico y bacteriológico del paciente

**FORMA DE ADMINISTRACIÓN.**

Piperacilina + Tazobactam 4 g/ 0,5 g se administra mediante perfusión intravenosa (durante 30 minutos).

REF.: RF1747920/21

REG. ISP N°F-26763/22

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PIPERACILINA/TAZOBACTAM POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 4,5 g

La reconstitución y dilución se debe efectuar en condiciones asépticas. La solución se debe inspeccionar visualmente por material particulado y descoloración antes de la administración. La solución solo se debe utiliza si está clara y libre de partículas.

Uso intravenoso

Reconstituya cada vial con Agua estéril para inyección continuación y revolver hasta disolver. Cuando se revuelve constantemente, la reconstitución generalmente ocurre dentro de los 5 a 10 minutos (para los detalles sobre la manipulación, vea a continuación).

| Contenido del Frasco ampolla                            | Volumen del solvente a ser agregado al Frasco ampolla |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 4 g/ 0,5 g<br>(4 g de piperacilina y 0,5 de tazobactam) | 20 ml                                                 |

(1) El volumen máximo recomendado de agua estéril para preparaciones inyectables por dosis es de 50 ml.

Las soluciones reconstituidas se deberán retirar de frasco ampolla con una jeringa. Cuando se reconstituye según las instrucciones, los contenidos del frasco ampolla retirados con la jeringa proporcionarán la cantidad rotulada de piperacilina y tazobactam.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a las sustancias activas, a cualquier otro fármaco antibacteriano penicilínico o a cualquiera de los excipientes enumerados en la sección **Lista de excipientes**.  
Antecedentes de reacción alérgica grave aguda a cualquier otra sustancia betalactámica activa (por ejemplo, cefalosporina, monobactam o carbapenem).

ADVERTENCIA ESPECIALES Y PRECAUCIONES PARA EL USO.

La selección de la piperacilina/tazobactam para tratar a un paciente individual debe tomar en cuenta la adecuación del uso de una penicilina semisintética de amplio espectro basado en factores tales como la gravedad de la infección y la prevalencia de resistencia a otros fármacos antibacterianos idóneos.

Antes de iniciar el tratamiento con Piperacilina + Tazobactam se debe efectuar una cuidadosa indagatoria relacionada con reacciones de hipersensibilidad previas a las penicilinas, otros fármacos betalactámicos (por ejemplo, cefalosporina, monobactam o carbapenem) y otros alérgenos. Se han informado reacciones de hipersensibilidad graves u ocasionalmente mortales (anafilácticas/anafilactoides [incluso shock]) en pacientes que recibieron tratamiento con penicilinas, incluyendo piperacilina/tazobactam. Estas reacciones tienen una mayor probabilidad de ocurrir en personas con antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos. Las reacciones de hipersensibilidad graves requieren de la discontinuación del antibiótico y pueden requerir de la administración de epinefrina y otras medidas de urgencia.

Piperacilina + Tazobactam puede causar reacciones adversas cutáneas severas, tales como el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos, y pustulosis exantematosa generalizada aguda (consulte la sección de **Reacciones Adversas**. Si el paciente desarrolla una erupción cutánea deberá ser controlado cuidadosamente y se deberá discontinuar Piperacilina + Tazobactam si las lesiones progresan.

REF.: RF1747920/21

REG. ISP N°F-26763/22

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PIPERACILINA/TAZOBACTAM POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 4,5 g**

La colitis pseudomembranosa inducida por antibióticos se puede manifestar mediante diarrea persistente y severa la cual puede ser de riesgo vital. El inicio de los síntomas de la colitis pseudomembranosa puede presentarse durante o después del tratamiento antibacteriano. En estos casos Piperacilina + Tazobactam debe ser discontinuada.

El tratamiento con Piperacilina + Tazobactam puede resultar en el surgimiento de organismos resistentes, lo cual podría ocasionar sobre infecciones.

En algunos pacientes que han recibido antibióticos betalactámicos han ocurrido manifestaciones hemorrágicas. Estas reacciones a veces se han asociado con alteraciones en las pruebas de coagulación, tales como el tiempo de coagulación, agregación plaquetaria y tiempo de protrombina, las cuales tienen una mayor probabilidad de ocurrir en pacientes con insuficiencia renal. Si se presentan manifestaciones hemorrágicas, el antibiótico se deberá suspender y se deberá instituir el tratamiento apropiado.

Se podría presentar leucopenia y neutropenia, especialmente durante el tratamiento prolongado; por lo tanto, se deberá realizar la evaluación periódica de la función hematopoyética.

Al igual que con el tratamiento con otras penicilinas, se pueden presentar complicaciones neurológicas en la forma de convulsiones cuando se administran dosis altas, en especial en pacientes con deterioro de la función renal.

Se puede presentar hipopotasemia en pacientes con bajas reservas de potasio o en aquellos que reciben medicamentos concomitantes que pueden bajar los niveles de potasio; en tales pacientes puede ser recomendable realizar determinaciones periódicas de los electrolitos.

Insuficiencia renal

Debido a su nefrotoxicidad potencial (ver la sección sobre **Reacciones Adversas**), piperacilina/tazobactam deberá usarse con cautela en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes bajo hemodiálisis. Se deberán ajustar las dosificaciones intravenosas y los intervalos de administración al grado de deterioro de la función renal (consulte la sección de **Posología y Modo de Administración**).

En un análisis secundario utilizando datos procedentes de un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado grande, cuando se examinó la tasa de filtración glomerular (TFG) después de la administración de los antibióticos de uso frecuente en pacientes críticamente enfermos, el uso de piperacilina/tazobactam se asoció con una tasa menor de mejora de la TFG reversible comparado con el observado con los otros antibióticos. Este análisis secundario concluyó que piperacilina/tazobactam fue la causa del retraso de la recuperación renal en estos pacientes.

El uso combinado de piperacilina/tazobactam y vancomicina puede estar asociado con una mayor incidencia de lesión renal aguda (consulte la sección sobre Interacciones con otros Medicamentos y otras Formas de Interacción).

**INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

Relajantes musculares no despolarizantes

REF.: RF1747920/21

REG. ISP N°F-26763/22

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### PIPERACILINA/TAZOBACTAM POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 4,5 g

Piperacilina al ser usada en forma concomitante con vecuronio se ha implicado en la prolongación del bloqueo neuromuscular de vecuronio. Debido a sus mecanismos de acción similares, se espera que el bloqueo neuromuscular producido por cualquiera de los relajantes musculares no despolarizantes se podría prolongar en la presencia de piperacilina.

#### Anticoagulantes orales

Durante la administración simultánea de heparina, anticoagulantes orales y otras sustancias que pueden afectar el sistema de coagulación sanguínea incluyendo la función de los trombocitos, se deberán realizar las pruebas de coagulación apropiadas con más frecuencia y controlarse en forma periódica.

#### Metotrexato

Piperacilina puede reducir la excreción de metotrexato; por lo tanto se deberán controlar los niveles plasmáticos de metotrexato en los pacientes para evitar la toxicidad farmacológica.

#### Probenecid

Al igual que con otras penicilinas, la administración concurrente de probenecid y piperacilina/tazobactam produce una vida media más larga y aclaramiento renal menor tanto para piperacilina como tazobactam; sin embargo, las concentraciones plasmáticas máximas de ambas sustancias se ven inalteradas.

#### Aminoglucósidos

Piperacilina, ya sea sola o con tazobactam, no alteró significativamente la farmacocinética de tobramicina en sujetos con función renal normal y con deterioro renal leve o moderado. La farmacocinética de piperacilina, tazobactam y el metabolito M1 tampoco se vieron alteradas significativamente por la administración de tobramicina.

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

Para la información relacionada con la administración de piperacilina/tazobactam con aminoglucósidos consulte las secciones de ***Incompatibilidades y Precauciones Especiales de Manipulación.***

#### Vancomicina

Los estudios han detectado una incidencia aumentada de lesión renal aguda en pacientes a los cuales se le ha administrado concomitantemente piperacilina/tazobactam y vancomicina comparado con vancomicina sola (consulte la sección de Advertencias especiales y precauciones para el uso). Algunos de estos estudios han informado que la interacción depende de la dosis de vancomicina.

No se han observado interacciones farmacocinéticas entre piperacilina/tazobactam y vancomicina.

#### Efectos sobre los análisis de laboratorio

Los métodos no enzimáticos para la medición de la glucosa urinaria pueden conducir a resultados falsos positivos, al igual que con otras penicilinas. Por lo tanto, la medición enzimática de la glucosa urinaria se requiere con el tratamiento con Piperacilina + Tazobactam.

REF.: RF1747920/21

REG. ISP N°F-26763/22

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PIPERACILINA/TAZOBACTAM POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 4,5 g**

Una serie de métodos de medición química de la proteína urinaria pueden conducir a resultados falsos positivos. La medición de las proteínas mediante tiras reactivas no se ve afectada. La prueba directa de Coombs puede ser positiva.

Las pruebas de Platelia Aspergillus EIA de Bio-Rad Laboratories pueden conducir a resultados falsos positivos para los pacientes que reciben Piperacilina + Tazobactam. Se han informado reacciones cruzadas con los polisacáridos y polifuranosos de la prueba Platelia Aspergillus EIA de Bio-Rad Laboratories.

En los pacientes que reciben Piperacilina + Tazobactam los resultados positivos de la prueba para los ensayos indicados previamente deberán ser confirmados mediante otros métodos diagnósticos.

**EMBARAZO, FERTILIDAD Y LACTANCIA.**

Embarazo

Existe ausencia o solo una cantidad limitada de datos acerca del uso de Piperacilina + Tazobactam en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han demostrado toxicidad para el desarrollo, pero no existen evidencias de teratogenicidad, a las dosis que son tóxicas a nivel materno (consulte la sección sobre ***Datos de Seguridad Preclínica***).

Piperacilina y tazobactam cruzan la placenta. Piperacilina/tazobactam solo se deberán usar durante el embarazo si están claramente indicadas, vale decir, sólo si el beneficio esperado supera los posibles riesgos para la mujer embarazada y el feto.

Lactancia

Piperacilina se excreta en bajas concentraciones en la leche materna; no se han estudiado las concentraciones de tazobactam en la leche materna.

Las mujeres que amamantan sólo se deberán tratar si el beneficio esperado supera los posibles riesgos para la mujer y el lactante.

Fertilidad

Un estudio de fertilidad realizado en ratas no demostró un efecto sobre la fertilidad y el apareamiento después de la administración intraperitoneal de tazobactam o de la combinación de piperacilina/tazobactam (consulte la sección de ***Datos de Seguridad Preclínica***).

**EFFECTOS SOBRE LA HABILIDAD PARA CONDUCIR O MANEJAR MAQUINARIA PESADA**  
**REACCIONES ADVERSAS**

No se han realizado estudios sobre la capacidad para manejar vehículos y utilizar maquinarias.

**REACCIONES ADVERSAS**

La reacción adversa más comúnmente informada es la diarrea (ocurriendo en 1 paciente de cada 10).

Entre las reacciones adversas graves más frecuentes, la colitis pseudomembranosa y la necrólisis epidérmica tóxica ocurren en 1 a 10 pacientes en cada 10.000. Las frecuencias para la pancitopenia,

REF.: RF1747920/21

REG. ISP N°F-26763/22

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PIPERACILINA/TAZOBACTAM POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 4,5 g

shock anafiláctico y el síndrome de Stevens-Johnson no se pueden estimar a partir de los datos disponibles actualmente.

En la tabla siguiente, las reacciones adversas se enumeran por clase de sistema orgánico y el término preferido del MedDRA. Dentro del grupo de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en el orden de gravedad decreciente.

| Clase de sistema orgánico                      | Muy frecuente (≥1/10) | Frecuente (≥1/100 a <1/10)                                  | Poco frecuente (≥1/1.000 a <1/100)                       | Raro (≥1/10.000 a 1/1.000)                      | Frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)                                                                                                                             |
|------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones                    |                       | Infección por cándida*                                      |                                                          | Colitis pseudomembranosa                        |                                                                                                                                                                                                            |
| Trastornos de la sangre y el sistema linfático |                       | Trombocitopenia, anemia*                                    | Leucopenia                                               | agranulocitosis                                 | pancitopenia*, neutropenia, anemia hemolítica*, trombocitosis*, eosinofilia*                                                                                                                               |
| Trastornos del sistema inmunológico            |                       |                                                             |                                                          |                                                 | shock anafilactoide*, shock anafiláctico*, reacción anafilactoide*, reacción anafiláctica*, hipersensibilidad*                                                                                             |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición      |                       |                                                             | Hipopotasemia                                            |                                                 |                                                                                                                                                                                                            |
| Trastornos psiquiátricos                       |                       | insomnio                                                    |                                                          |                                                 |                                                                                                                                                                                                            |
| Trastornos del sistema nervioso                |                       | Dolor de cabeza                                             |                                                          |                                                 |                                                                                                                                                                                                            |
| Trastornos vasculares                          |                       |                                                             |                                                          | hipotensión, flebitis, tromboflebitis bochornos |                                                                                                                                                                                                            |
| Trastornos respiratorios y mediastínicos       |                       |                                                             |                                                          | epistaxis                                       | neumonía eosinofílica                                                                                                                                                                                      |
| Trastornos gastrointestinales                  | diarrea               | dolor abdominal, vómitos, estreñimiento, náuseas, dispepsia |                                                          | estomatitis                                     |                                                                                                                                                                                                            |
| Trastornos Hepatobiliares                      |                       |                                                             |                                                          |                                                 | hepatitis*, ictericia                                                                                                                                                                                      |
| Trastornos de la piel y los tejidos blandos    |                       | erupción, prurito                                           | eritema multiforme*, urticaria, erupción maculopapular*r | necrólisis epidérmica tóxica*                   | Síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)*, pustulosis exantematosa generalizada aguda (AGEP)*, dermatitis bulosa, púrpura |

REF.: RF1747920/21

REG. ISP N°F-26763/22

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
PIPERACILINA/TAZOBACTAM POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 4,5 g

|                                                                 |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                    |  |                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--|-------------------------------------------------------------------|
|                                                                 |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                    |  |                                                                   |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo           |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | artralgia, mialgia |  |                                                                   |
| Trastornos renales y urinarios                                  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                    |  | Insuficiencia renal, nefritis tubulointersticial*                 |
| Trastornos generales y alteraciones del lugar de administración |  | pirexia, reacción en el lugar de administración                                                                                                                                                                                                                                                      | escalofríos        |  |                                                                   |
| Exploraciones complementarias                                   |  | alanina aminotransferasa aumentada, aspartato aminotransferasa aumentada, proteína total reducida, albúmina sanguínea aumentada, prueba directa de Coombs positiva, creatinina sanguínea aumentada, fosfatasa alcalina aumentada, urea sanguínea aumentada, tiempo de protrombina parcial prolongada |                    |  | Tiempo de sangrado aumentado, gama glutamil transferasa aumentada |

\*RAM identificada post-comercialización.

El tratamiento con piperacilina se ha asociado con una incidencia aumentada de fiebre y erupción en los pacientes con fibrosis quística.

SOBREDOSIS

Síntomas

Han existido informes post-comercialización de sobredosis con piperacilina/tazobactam. La mayoría de los eventos experimentados, incluyendo náuseas, vómitos y diarrea, también se han informado con la dosis habitual recomendada. Los pacientes pueden experimentar excitabilidad neuromuscular o convulsiones si se administran dosis más altas de lo recomendado por vía intravenosa (especialmente en presencia de insuficiencia renal).

Tratamiento

En el caso de una sobredosis, se deberá discontinuar el tratamiento con piperacilina/tazobactam. No se conoce un antídoto específico. El tratamiento deberá ser de soporte y sintomático de acuerdo con la presentación clínica del paciente.

REF.: RF1747920/21

REG. ISP N°F-26763/22

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PIPERACILINA/TAZOBACTAM POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 4,5 g

Las concentraciones séricas excesivas de ya sea piperacilina o tazobactam se pueden reducir mediante hemodiálisis (consulte la sección sobre Advertencias Especiales y Precauciones para el Uso).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico (Código ATC): J01CR05

Mecanismo de acción:

Piperacilina, una penicilina semisintética de amplio espectro ejerce la actividad bactericida mediante la inhibición de la síntesis del septo y la pared celular. Tazobactam, un beta-lactámico estructuralmente relacionado con las penicilinas, es un inhibidor de numerosas beta-lactamasas, las cuales frecuentemente causan resistencia a las penicilinas y cefalosporinas pero no inhibe las enzimas AmpC o las metalo beta-lactamasas. Tazobactam extiende el espectro antibiótico de la piperacilina para incluir numerosas bacterias productoras de beta-lactamasas que presentan resistencia adquirida a la piperacilina sola.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

El tiempo sobre la concentración inhibitoria mínima (T>CIM) se considera como el principal determinante farmacodinámico de la eficacia para la piperacilina.

Mecanismo de la resistencia

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

- La inactivación del componente piperacilina por parte de aquellas beta-lactamasas que no son inhibidas por tazobactam: las beta-lactamasas en la Clase molecular B, C y D. Adicionalmente, tazobactam no proporciona protección contra las beta-lactamasas de espectro extendido (ESBL) en los grupos enzimáticos de la Clase molecular A y D.
- La alteración de las proteínas de unión a penicilina (PBP), lo que resulta en la reducción de la afinidad de la piperacilina para el blanco molecular en la bacteria.

Adicionalmente, las alteraciones en la permeabilidad de la membrana bacteriana, así como la expresión de las bombas de eflujo multi-fármacos, pueden causar o contribuir a la resistencia bacteriana a piperacilina/tazobactam, especialmente en bacterias gramnegativas.

Puntos de quiebre.

| Puntos de quiebre CIM clínico EUCAST para piperacilina/tazobactam (2009-12-02, v.1). Para propósitos de ensayo de la sensibilidad, la concentración de tazobactam se fija en 4 mg/l |                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Patógeno                                                                                                                                                                            | Puntos de quiebre para especies relacionadas (S≤/R) |
| Enterobacteriaceas                                                                                                                                                                  | 8/16                                                |
| Pseudomonas                                                                                                                                                                         | 16/16                                               |
| Anaerobios gramnegativos y grampositivos                                                                                                                                            | 8/16                                                |
| Puntos de quiebre para las especies no relacionadas                                                                                                                                 | 4/16                                                |

REF.: RF1747920/21

REG. ISP N°F-26763/22

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
PIPERACILINA/TAZOBACTAM POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 4,5 g

La sensibilidad de los estreptococos se infiere de la sensibilidad de la penicilina.  
La sensibilidad de los estafilococos se infiere de la sensibilidad de la oxacilina.

Sensibilidad

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para las especies seleccionadas, y es deseable contar con la información local, en especial cuando se tratan infecciones graves. Si es necesario, se deberá buscar asesoría experta cuando la prevalencia de resistencia local es tal que la utilidad del agente es cuestionable en al menos algunos tipos de infecciones.

|                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Agrupaciones de especies relevantes de acuerdo a la sensibilidad a penicilina/tazobactam</b> |
| <b>ESPECIES FRECUENTEMENTE SENSIBLES</b>                                                        |
| Microorganismos grampositivos anaeróbicos                                                       |
| Enterococo faecalis                                                                             |
| Listeria monocytogenes                                                                          |
| Estafilococo aureo, meticilino-susceptible                                                      |
| Especies de estafilococos, coagulasa negativo, meticilino-susceptible                           |
| Estreptococos pyogens                                                                           |
| Estreptococos del grupo B                                                                       |
| Microorganismos gramnegativos aeróbicos                                                         |
| Citrobacter koseri                                                                              |
| Hemophilus influenza                                                                            |
| Moraxella catarrhalis                                                                           |
| Proteus mirabilis                                                                               |
| Microorganismos grampositivos anaeróbicos                                                       |
| Especies de Clostridium                                                                         |
| Especies de Eubacterium                                                                         |
| Especies de Peptoestreptococos                                                                  |
| Microorganismos gramnegativos anaeróbicos                                                       |
| Grupo de Bacteroides fragilis                                                                   |
| Especies de Fusobacterium                                                                       |
| Especies de Porphyromonas                                                                       |
| Especies de Prevotella                                                                          |
| <b>ESPECIES PARA LAS CUALES LA RESISTENCIA ADQUIRIDA PUEDE SER UN PROBLEMA</b>                  |
| Microorganismos grampositivos aeróbicos                                                         |
| Enterococos faecium +                                                                           |
| Estreptococos pneumonia                                                                         |
| Grupo de estreptococos viridans                                                                 |
| Microorganismos gramnegativos aeróbicos                                                         |
| Acinetobacter baumannii                                                                         |
| Burkholderia cepacia                                                                            |
| Citrobacter freundii                                                                            |
| Especies de Enterobacter                                                                        |
| Escherichia coli                                                                                |
| Klebsiella pneumonia                                                                            |
| Morganella morganii                                                                             |
| Proteus vulgaris                                                                                |
| Providencia spp.                                                                                |
| Pseudomona aeruginosa                                                                           |
| Especies de serratia                                                                            |
| <b>ORGANISMOS INHERENTEMENTE RESISTENTES</b>                                                    |
| Microorganismos grampositivos aeróbicos                                                         |
| Corynebacterium jeikeium                                                                        |
| Microorganismos gramnegativos aeróbicos                                                         |

REF.: RF1747920/21

REG. ISP N°F-26763/22

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
PIPERACILINA/TAZOBACTAM POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 4,5 g

|                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Especies de Legionella                                                                                                                   |
| Stenotrophomonas maltophilia+                                                                                                            |
| Otros microorganismos                                                                                                                    |
| Chlamydia pneumonia                                                                                                                      |
| Mycoplasma pneumonia                                                                                                                     |
| Especies que demuestran una sensibilidad intermedia natural                                                                              |
| + Especies para las cuales se han observado tasas altas de resistencia (más del 50%) en una o más áreas/países/regiones dentro de la UE. |
| & Todos los estafilococos meticilino-resistentes son resistentes a piperacilina/tazobactam.                                              |

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Bioequivalencia: Este medicamento ha demostrado equivalencia terapéutica.

Absorción

Las concentraciones máximas de piperacilina/tazobactam después de la administración de 4 g/0,5 g durante 30 minutos mediante perfusión intravenosa son de 298 µg/ml y 34 µg/ml respectivamente.

Distribución

Tanto piperacilina como tazobactam se unen aproximadamente en un 30% a las proteínas plasmáticas. La unión a proteínas ya sea de piperacilina o tazobactam no se ve afectada por la presencia del otro compuesto. La unión a proteínas del metabolito de tazobactam es insignificante. Piperacilina/tazobactam se distribuyen ampliamente en los tejidos y fluidos corporales lo que incluye la mucosa intestinal, la vesícula biliar, los pulmones, bilis y huesos. Las concentraciones tisulares medias generalmente son del 50 al 100% de aquellas observadas en el plasma. La distribución en el líquido cefalorraquídeo es baja en sujetos con meninges no inflamadas, al igual que con otras penicilinas.

Metabolismo.

Piperacilina se metaboliza a un metabolito desetil microbiológicamente activo menor. Tazobactam se metaboliza a un solo metabolito que ha demostrado ser microbiológicamente inactivo.

Eliminación

Piperacilina y tazobactam se eliminan por vía renal mediante filtración glomerular y secreción tubular.

La piperacilina se excreta rápidamente como sustancia inalterada, con el 68% de la dosis administrada presente en la orina. Tazobactam y su metabolito se eliminan primordialmente por excreción renal, con el 80% de la dosis administrada presente como sustancia inalterada y el remanente como el metabolito único. Piperacilina, tazobactam y la desetilopiperacilina también se secretan en la bilis.

A continuación de dosis únicas o repetidas de piperacilina/tazobactam a sujetos sanos, la vida media plasmática de piperacilina y tazobactam variaron desde 0,7 a 1,2 horas y no se vieron afectadas por la dosis o la duración de la perfusión. Las vidas medias de eliminación de ambos piperacilina y tazobactam se ven aumentados con la disminución del aclaramiento renal.

No existen cambios significativos en la farmacocinética de piperacilina debido al tazobactam. Piperacilina parece reducir levemente el aclaramiento de tazobactam.

**REF.: RF1747920/21**

**REG. ISP N°F-26763/22**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PIPERACILINA/TAZOBACTAM POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 4,5 g**

Poblaciones especiales

La vida media de piperacilina y de tazobactam aumenta en aproximadamente 25% y 18%, respectivamente, en los pacientes con cirrosis hepática en comparación a lo observado en sujetos sanos.

La vida media de piperacilina y tazobactam aumentan con la disminución del aclaramiento de la creatinina. El aumento en la vida media es de dos veces y de cuatro veces para piperacilina y el tazobactam, respectivamente, a un aclaramiento de creatinina bajo 20 ml/min comparado a los pacientes con función renal normal.

La hemodiálisis remueve el 30% a 50% de piperacilina/tazobactam con un 5% adicional de la dosis de tazobactam removida como el metabolito de tazobactam. La diálisis peritoneal retira aproximadamente el 6 a 21% de las dosis de piperacilina y tazobactam, respectivamente, con hasta un 18% de la dosis del metabolito de tazobactam.

Población pediátrica

En un análisis farmacocinético poblacional, se comparó el aclaramiento estimado para pacientes con edades entre los 9 meses a los 12 años con aquella de los adultos, con un valor (SE) poblacional medio de 5,64 (0,34) ml/min/kg. La estimación del aclaramiento de piperacilina es de 80% de este valor para los pacientes pediátricos con edades entre los 2 a 9 meses. La media poblacional (SE) para el volumen de distribución de piperacilina es de 0,243 (0,011) l/kg y es independiente de la edad.

Pacientes de edad avanzada

La vida media para piperacilina y tazobactam fueron 32% y 55% más prolongadas, respectivamente, en la población de edad avanzada comparado con sujetos más jóvenes. Esta diferencia se podría deber a los cambios relacionados con la edad en el aclaramiento de creatinina.

Raza

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

**DATOS DE SEGURIDAD PRE-CLÍNICA.**

Los datos no clínicos no revelan riesgos especiales para los seres humanos basado en los estudios convencionales de toxicidad y genotoxicidad de dosis repetida. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con piperacilina/tazobactam.

Un estudio de fertilidad y reproducción general en ratas usando administración intraperitoneal de tazobactam o de la combinación de piperacilina/tazobactam informó una disminución en el tamaño de la camada y un aumento en los fetos con retrasos en la dosificación y variación de las costillas, concurrente con toxicidad materna. La fertilidad de la generación F1 y el desarrollo embrionario de la generación F2 no se vio deteriorada. Los estudios de Teratogenicidad usando la administración intravenosa de tazobactam o la combinación de piperacilina/tazobactam en ratones y ratas resultaron en reducciones leves en los pesos fetales de las ratas a las dosis tóxicas a nivel materno pero no demostró efectos teratogénicos.

En la rata el desarrollo peri/postnatal se vio deteriorado (pesos disminuidos de las crías, aumento en los mortinatos, aumento en la mortalidad de las crías) concurrente con la toxicidad materna a continuación de la administración intraperitoneal de tazobactam o de la combinación de piperacilina/tazobactam.

REF.: RF1747920/21

REG. ISP N°F-26763/22

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
PIPERACILINA/TAZOBACTAM POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 4,5 g

**LISTA DE EXCIPIENTES**

No aplica.

**INCOMPATIBILIDADES**

Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos excepto con aquellos mencionados en la sección ***Precauciones Especiales de Manipulación***.

Cada vez que Piperacilina + Tazobactam se usa concurrentemente con otro antibiótico (por ejemplo, aminoglucósidos), las sustancias se deben administrar en forma separada. La mezcla de antibióticos beta-lactámicos con un aminoglucosido in vitro puede resultar en una inactivación sustancial del aminoglucosido.

Piperacilina + Tazobactam no se deberá mezclar con otras sustancias en una jeringa o botella de perfusión dado que no se ha establecido la compatibilidad.

Debido a la inestabilidad química, Piperacilina + Tazobactam no se deberá utilizar con soluciones que contienen bicarbonato sódico solo.

Piperacilina + Tazobactam no se deberá agregar a los productos hemoderivado o a los hidrolisatos de albúmina.

**PERIODO DE EFICACIA.**

2 años.

Solución reconstituida en el frasco ampolla

Se ha demostrado la estabilidad química y física en el uso hasta 48 horas almacenado entre 2 – 8°C y hasta 24 horas almacenado a no más de 25°C, cuando se reconstituye con Agua estéril para inyección (consulte la sección sobre Forma de Administración).

**PRECAUCIONES DE ALMACENAMIENTO**

Conservar a una temperatura inferior a los 25 °C. Proteger de la luz.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DE LA VISTA Y EL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**PRECAUCIONES ESPECIALES DE MANIPULACIÓN**

Co-administración con aminoglucósidos

Debido a la inactivación in vitro del aminoglucósido por parte de los antibióticos beta-lactámicos, se recomienda que Piperacilina +Tazobactam y el aminoglucósido se administren en forma separada. Piperacilina +Tazobactam y el aminoglucósido se deberán reconstituir y diluir de manera separada cuando esté indicado el tratamiento concomitante con aminoglucósidos. Piperacilina +Tazobactam es compatible para la co-administración simultánea mediante una perfusión con conector en Y solamente con los siguientes aminoglucósidos bajo las siguientes condiciones:

\*La dosis del aminoglucósido se deberá basar en el peso del paciente, estado de la infección (grave o de riesgo vital) y la función renal (aclaramiento de creatinina).

No se ha establecido la compatibilidad de Piperacilina +Tazobactam con otros aminoglucósidos. Solamente la concentración y los diluyentes para amikacina y gentamicina con la dosis de Piperacilina +Tazobactam indicada en la tabla a continuación se han establecido como compatibles para la co-administración mediante perfusión con conector en Y. La co-administración simultánea

REF.: RF1747920/21

REG. ISP N°F-26763/22

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PIPERACILINA/TAZOBACTAM POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 4,5 g

mediante el conector en Y en cualquier manera que sea diferente a las indicadas puede resultar en la inactivación del aminogluosido por parte de Piperacilina +Tazobactam.

Consulte la sección sobre incompatibilidades.  
Cualquier porción del medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo a los requisitos locales.  
Solamente para uso único. Descarte cualquier porción no utilizada de la solución.

| Aminoglucósido | Dosis de Piperacilina + Tazobactam | Volumen de reconstitución para Piperacilina + Tazobactam | Rango de concentración del aminoglucosido* (mg/ml) | Diluyentes aceptables                     |
|----------------|------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Amikacina      | 2 g/0,25 g<br>4 g/0,25 g           | 50                                                       | 1,75 – 7,5                                         | Cloruro sódico al 0,9%<br>o glucosa al 5% |
| Gentamicina    | 2 g/0,25 g<br>4 g/0,5 g            | 50                                                       | 0,7 – 3,32                                         | Cloruro sódico al 0,9%<br>o glucosa al 5% |

PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA

XXXX Frasco(s) ampolla(s) de 30 mL con tapón de goma y sello retirable.

**Fabricado por:** Zeiss Pharmaceuticals Pvt.Ltd. Plot no. 72, EPIP-1 Jharmajri, Baddi, Distt. Solan (H.P), India bajo licencia de Baxter Pharmaceuticals India Private Limited, Survey No. 415/P, Godown N° 01 a 03, B/H. Sarvoday Hotel, Moraiya- 382213 Tal: Sanand, Dist: Ahmedabad.