

Después de la administración de dosis únicas o múltiples de **Bagotaz** a voluntarios sanos, la vida media plasmática de Piperacilina y su metabolito 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 deshidratado 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 no alterada, recuperándose el 85% de la dosis administrada que aparece en orina. El Tazobactam y su metabolito se eliminan principalmente por vía renal: el 60% de la dosis administrada, en forma de droga inalterada y el resto en forma de un único metabolito. La Piperacilina, el Tazobactam y el metabolito deshidratado de Piperacilina también se excretan por bilis. La vida media de eliminación de la Piperacilina y el Tazobactam aumentan en presencia de disminución de 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 15%, 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 hemodiálisis extrae un 30% al 50% de la dosis de Piperacilina y un 5% adicional de la dosis de Tazobactam como un único 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.

POSOLÓGIA 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).

Función renal normal (clearance de creatinina >90 ml/min). La dosis total diaria habitual de **Bagotaz** 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 **Bagotaz** administradas cada 4 horas más 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 según criterio 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 aminoglucósidos, la posología del aminoglucósido deberá ajustarse de acuerdo a las recomendaciones del fabricante. Las dosis diarias recomendadas de Piperacilina / Tazobactam en pacientes con insuficiencia renal son las siguientes:

Recomendaciones posológicas de Piperacilina / 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 6 horas	

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

Neutropenia pediátrica. Pacientes neutropénicos fébriles en combinación con un aminoglucósido. En niños con función renal normal y menos de 50 kg de peso, la dosis diaria es de 80 mg de Tazobactam por kilogramo de peso corporal cada 6 horas en combinación con la dosis adecuada de un aminoglucósido. En niños de más de 50 kg de peso, se administrará la posología para adultos en combinación con la dosis adecuada de un aminoglucósido.

Infecciones intraabdominales 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 / 25 mg de Tazobactam por kilogramo de peso corporal cada 8 horas. En niños de 2 a 12 años de más de 40 kg de peso y con función renal normal, según 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 durante por lo menos 48 horas después de la resolución de los signos y síntomas clínicos.

Duración del tratamiento. La duración habitual del tratamiento con **Bagotaz** es de 7 a 10 días. Sin embargo, la duración recomendada en neumonía hospitalaria es de 7 a 14 días de tratamiento con **Bagotaz**. 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.

Modo de administración

Preparación de la solución
El contenido de cada frasco-ampolla de **Bagotaz** se reconstituye con 5 ml por cada gramo de Piperacilina, usando alguno de los reconstituyentes 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 a temperatura no mayor de 2 °C o después de 48 horas, si se conserva en heladera (2 ° a 8 °C). Diluyentes compatibles para reconstitución. Cloruro de sodio 0,9% para inyectables. Agua estéril para inyectables. Solución de dextrosa al 5% para inyectables. La solución reconstituida de **Bagotaz** 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 período mínimo de 30 minutos o por inyección endovenosa lenta (durante por lo menos 3 - 5 minutos). Soluciones diluyentes endovenosas compatibles. Cloruro de sodio 0,9% para inyectables. Agua estéril para inyectables, volumen máximo recomendado: 50 ml/dosis. Solución de dextrosa al 5% para inyectables. La solución Ringer-lactato no es compatible con **Bagotaz**. Cuando se indique tratamiento concomitante con aminoglucósidos, **Bagotaz** y el aminoglucósido, deberán reconstituirse y administrarse por separado, debido a la inactivación in vitro del aminoglucósido por la penicilina (ver "PRECAUCIONES - Interacciones con drogas"). **Bagotaz** no debe mezclarse con otros medicamentos en la misma jeringa o frasco de infusión ya que 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. **Bagotaz** no contiene conservadores. Deberán emplearse técnicas asepticas adecuadas durante la preparación.

CONTRAINDICACIONES

Bagotaz está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a algunas de las penicilinas, cefalosporinas o inhibidores beta-lactámicos.

ADVERTENCIAS

SE HAN REGISTRADO CASOS DE REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD (ANAFILÁCTICAS) SERIAS Y HASTA FATALES EN PACIENTES TRATADOS CON PENICILINA. ES MÁS PROBABLE QUE ESTAS REACCIONES SE MANIFIESTEN EN PACIENTES CON ANTECEDENTES DE HIPERSENSIBILIDAD A LA PENICILINA O A MÚLTIPLES ALERGENOS. SE HA INFORMADO DE REACCIONES CON ANTECEDENTES DE HIPERSENSIBILIDAD A LAS PENICILINAS QUE MANIFIESTAN REACCIONES SERIAS AL SER TRATADOS CON CEFALOSPORINAS ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO CON **BAGOTAZ**. 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 **BAGOTAZ** E INSTITUIR EL TRATAMIENTO DE EMERGENCIA. LAS REACCIONES ANAFILÁCTICAS SERIAS REQUIEREN TRATAMIENTO INMEDIATO CON EPINEFRINA Y OTRAS MEDIDAS DE URGENCIA, TALES COMO ADMINISTRACIÓN DE OXIGENO, CORTICOIDES ENDOVENOSOS Y CONTROL DE LAS VÍAS AERIAS, INCLUYENDO INTUBACIÓN, SEGÚN ESTUVIERA CLÍNICAMENTE INDICADO.

Se han registrado casos de diarrea causados por 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 antimicrobiano. 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 establecer el diagnóstico de colitis pseudomembranosa, se deberán instituir las correspondientes medidas terapéuticas. Los casos leves habitualmente responden con la sola suspensión del antibiótico. En casos moderados o 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 de los pacientes tratados con antibióticos beta-lactámicos, 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 más probable que se manifiesten en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con manifestaciones de hemorragias se deberá suspender la administración de Piperacilina / Tazobactam e instituir un tratamiento adecuado. Deberá tenerse en cuenta la posibilidad de aparición de microorganismos resistentes que podrían causar sobreenfociones. Si tal fuera el caso, deberán tomarse 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 **Bagotaz** es una sal monodosis de la Piperacilina y una sal monodosis del Tazobactam que contiene un total de 2,35 mEq (54 mg) de sodio 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 cloruro de sodio o diuréticos. Como ocurre con las otras penicilinas semisintéticas, el tratamiento con la 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.

Pruebas de laboratorio. Se recomiendan evaluaciones periódicas (por ejemplo, períodos a 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 animales con la combinación de Piperacilina / Tazobactam o con Piperacilina o con Tazobactam por separado en mujeres embarazadas. Tanto la Piperacilina como el Tazobactam atraviesan 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 administra Tazobactam a mujeres en período de lactancia.

Uso en pediatría. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tazobactam en pacientes menores de 2 años.

Uso 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 (ver "POSOLÓGIA 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 ováricas 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, en el ensayo de síntesis de ADN no programada y en el ensayo de mutación de punto en mamíferos (locus HPRT de células ováricas 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. Aminoglucósidos: La mezcla de **Bagotaz** con un aminoglucósido in vitro puede producir una significativa inactivación del aminoglucósido (ver "POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN - Soluciones diluyentes endovenosas compatibles"). Cuando se coadministra **Bagotaz** 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 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 aminoglucósidos en presencia de drogas de la clase penicilinas. Se ha postulado que el complejo penicilinas - aminoglucósidos 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 la Piperacilina altera significativamente la farmacocinética de la tobramicina. Se desconoce el grado de alteración de la farmacocinética de la tobramicina y la toxicidad potencial del complejo penicilinas - aminoglucósidos con la administración concomitante de un aminoglucósido y Piperacilina / Tazobactam en pacientes con disfunción renal leve a moderada.

Probenecid: la administración concomitante de probenecid y **Bagotaz** prolonga la vida media de la Piperacilina en un 21% y la de Tazobactam en un 71%.

Anticoagulantes: no se han observado interacciones farmacológicas entre **Bagotaz** y anticoagulantes. Sin embargo, se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal. **Heparina:** deberán realizarse controles periódicos y determinaciones frecuentes de los parámetros de coagulación durante la coadministración de **Bagotaz** con dosis altas de heparina, anticoagulantes orales u otras drogas con potencial de alterar el sistema de coagulación o la función plaquetaria.

Neurona: la coadministración de Piperacilina con securocino ha demostrado prolongar el bloqueo neuromuscular del securocino. **Bagotaz** podría producir el mismo fenómeno si se administra junto con securocino. Debido al mecanismo de acción similar, es probable que se prolongue el bloqueo neuromuscular producido por los microalantes no despolarizantes en presencia de la Piperacilina.

Interacciones con las pruebas de laboratorio. Al igual que con otras penicilinas, la administración de **Bagotaz** puede provocar una reacción falso - positiva para la glucosa en orina con el método de reducción con cobre. Se recomienda emplear reacciones enzimáticas de glucosa oxidada para la determinación de glucosa.

Se han recibido informes de resultados positivos por inmunoensayo para *Aspergillus* en pacientes tratados con Piperacilina / Tazobactam inyectable que posteriormente no presentaron infección por *Aspergillus*. Se han comunicado reacciones cruzadas con polifloranas y polisacáridos no aspergilos con el inmunoensayo para *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: > 10%. **Frecuentes:** ≥ 1%. **Infrecuentes:** ≥ 0,1% a < 1%. **Raras:** ≥ 0,01% a < 0,1%. **Muy raras:** < 0,01%.

Sistema hemolítico: Infrecuentes: leucopenia, trombocitopenia. **Raras:** anemia, manifestaciones hemorrágicas (incluyendo púrpura, epistaxis, tiempo de sangría prolongado), eosinofilia, anemia hemolítica. **Muy raras:** agranulocitosis, prueba directa de Coombs positiva, pancitopenia, tiempo parcial de tromboplastina prolongado, trombocitosis, tiempo de protrombina prolongado. **Sistema inmunitario.** Infrecuentes: reacción de hipersensibilidad. Sobreenfociones por *Candida*. **Raras:** reacción anafiláctica / anafiláctica (incluido shock). **Sistema metabólico y nutricional.** **Muy raras:** disminución de albúmina en sangre. **Hipoglucemia,** disminución de proteínas totales en sangre, hipotasemia. **Sistema nervioso.** Frecuentes: cefalea, insomnio. **Sistema cardiovascular.** Infrecuentes: hipertensión, edema, trombocitosis. **Raras:** rubor. **Aparato gastrointestinal.** Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos. Infrecuentes: constipación, dispepsia, ictericia, estomatitis. **Raras:** dolor abdominal, colitis pseudomembranosa.

Aparato hepatobiliar. Infrecuentes: elevación de albúmina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa. **Raras:** elevación de bilirrubina, de fosfatasa alcalina en sangre y de gammaglutamiltransferasa, hepatitis. **Piel y tejido subcutáneo.** Frecuentes: erupciones. Infrecuentes: prurito, urticaria. **Raras:** dermatitis bullosa, eritema multiforme. **Muy raras:** síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica. **Sistema musculoesquelético y tejido conectivo.** **Raras:** artralgia. **Aparato genitourinario.** Infrecuentes: elevación de la creatinina en sangre. **Raras:** nefritis intersticial, insuficiencia renal. **Muy raras:** nitrogeno urico en sangre elevado. **Trastornos generales y en el sitio de administración.** Infrecuentes: fiebre; reacciones en el sitio de inyección. **Raras:** escalofríos. El tratamiento con Piperacilina ha sido asociado con una mayor incidencia de fiebre y erupciones en pacientes con fibrosis quística.

SOBREDOSIFICACIÓN

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 a la condición clínica del paciente. La hemodiálisis puede reducir las concentraciones séricas excesivas de Piperacilina o de Tazobactam.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con algún Centro Toxicológico:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247.

- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cura), Tel.: (011) 4300-2115.

- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 100 frascos-ampolla.

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 °C.

Una vez reconstituida, la solución puede conservarse durante 24 horas a temperatura no mayor de 30 °C o 48 horas en heladera (2 ° a 8 °C).

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **BAGOTAZ** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Especialidad Médica autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado No. 55.173.

Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. No. 4463/09.

Bagotaz

Ética al servicio de la salud

Elaborado en Parque Industrial de La Rioja.
Administración: Bernardo de Irigoyen No. 248 (C1072AAF). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.
Calle 4 No. 1429 (B1904CIA), La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

