

Bagotaz

Piperacilina

Tazobactam

Inyectable
Uso Endovenoso

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA

Cada frasco-ampolla contiene: Piperacilina (como Piperacilina Sódica) 4 g; Tazobactam (como Tazobactam Sódico) 500 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antibiótico de amplio espectro.

INDICACIONES

Tazobactam se indica en el tratamiento de pacientes con infecciones moderadas a severas causadas por cepas productoras de beta-lactamasas sensibles a Piperacilina / Tazobactam y resistentes a la Piperacilina de los microorganismos señalados en las siguientes patologías: - Apendicitis (complicada por roturas o abscesos) y peritonitis causadas por cepas de *E. coli* productoras de beta-lactamasas resistentes a la Piperacilina o por los siguientes miembros individuales del grupo de *Bacteroides fragilis*: *B. fragilis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron* o *B. vulgatus*. Los miembros de este grupo se estudiaron en menos de 10 casos. - Infecciones de piel y faneras complicadas y no complicadas, tales como celulitis, abscesos cutáneos e infecciones isquémicas / diabéticas en los pies causadas por cepas de *S. aureus* productoras de beta-lactamasas resistentes a Piperacilina. - Endometritis post-parto o enfermedad inflamatoria pélvica causadas por cepas de *Escherichia coli* productoras de beta-lactamasas resistentes a la Piperacilina. - Infecciones respiratorias bajas: • Neumonía extrahospitalaria (sólo de severidad moderada) causada por cepas de *Haemophilus influenzae* productoras de beta-lactamasas resistentes a Piperacilina. • Infecciones respiratorias bajas: • Neumonía hospitalaria (moderada a severa) causada por cepas de *Staphylococcus aureus* productoras de beta-lactamasas resistentes a Piperacilina. - Infecciones urinarias. - Septicemias bacterianas. - Infecciones neutropénicas febriles en combinación con un aminoglucósido. **Bagotaz** 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 **Bagotaz** 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 beta-lactamasas resistentes a la Piperacilina y susceptibles a **Bagotaz**, no requieren la adición de otro antibiótico (ver "POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN"). **Bagotaz** es eficaz en el tratamiento empírico en las infecciones indicadas antes de la identificación de los microorganismos causantes, debido a su amplio espectro de actividad bactericida frente a bacterias aerobias y anaerobias grampositivas y gramnegativas. Antes de iniciar la antibioterapia, deberá realizarse un cultivo adecuado para aislar e identificar a los gérmenes causantes de la infección y para determinar su susceptibilidad a **Bagotaz**. Al conocerse los resultados del cultivo y de 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 intraabdominales 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.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción Farmacológica

La Piperacilina, una penicilina semisintética de amplio espectro, activa contra muchas bacterias aerobias y anaerobias grampositivas y gramnegativas, ejerce su actividad bactericida por la inhibición de la formación de la pared celular durante la fase de crecimiento bacteriano. El Tazobactam, una sulfona del ácido triazolimetilpenicilánico, es un potente inhibidor de muchas beta-lactamasas, 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 beta-lactamasas normalmente resistentes a éste y otros antibióticos beta-lactámicos. Por lo tanto, la Piperacilina / Tazobactam combinan las propiedades de un antibiótico de amplio espectro y un inhibidor de beta-lactamasas. La combinación de Piperacilina / Tazobactam demostró ser efectivo contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos productores de beta-lactamasas resistentes a Piperacilina, tanto in vitro como en las infecciones clínicas señaladas en las indicaciones del producto. **Aerobios grampositivos:** *Staphylococcus aureus* (cepas no resistentes a la metilicina / oxacilina). **Aerobios gramnegativos:** *Escherichia coli*; *Haemophilus influenzae* (cepas productoras de beta-lactamasas, 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 concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) in vitro de 16 mcg/ml o menos contra la mayoría (> 90%) de las cepas de *Enterobacteriaceae*, CIM de 1 mcg/ml o menos contra la mayoría (> 90%) de las cepas *Haemophilus spp.*, CIM de 8 mcg/ml o menos contra la mayoría (> 90%) de las cepas de *Staphylococcus spp.*, y CIM de 16 mcg/ml o menos contra la mayoría (> 90%) de las cepas de *Bacteroides spp.* Deberán hacerse ensayos para las cepas beta-lactamasas 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 estos microorganismos en estudios clínicos adecuados y bien controlados. **Aerobios grampositivos:** *Enterococcus faecalis* (sensible a la Piperacilina); *Staphylococcus epidermidis* (cepas no resistentes a la metilicina / oxacilina); *Streptococcus agalactiae*; *Streptococcus pneumoniae*; *Streptococcus pyogenes*; *Streptococcus del grupo viridans*. **Aerobios gramnegativos:** *Klebsiella oxytoca*; *Klebsiella pneumoniae*; *Moraxella catarrhalis*; *Morganella morganii*; *Neisseria gonorrhoeae*; *Neisseria meningitidis*; *Proteus mirabilis*; *Proteus vulgaris*; *Pseudomonas aeruginosa* (sensible a la Piperacilina); *Serratia marcescens*. **Anaerobios grampositivos:** *Clostridium perfringens*. **Anaerobios gramnegativos:** *Bacteroides distasonis*; *Fusobacterium nucleatum*; *Prevotella melaninogenica* (antes *Bacteroides melaninogenicus*). * Estas no son cepas productoras de beta-lactamasas por lo que son 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. La CIM debe determinarse con un procedimiento estandarizado. Los procedimientos 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 mcg/ml de Tazobactam. Los valores de CIM obtenidos deben interpretarse conforme a los siguientes criterios:

Para <i>Enterobacteriaceae</i>		
CIM (mcg/ml)		Interpretación
<16		Sensible (S)
32 - 64		Intermedio (I)
>128		Resistente (R)

Para <i>Haemophilus spp.</i>		
CIM (mcg/ml)		Interpretación
<1		Sensible (S)
>2		Resistente (R)

Para <i>Staphylococcus spp.</i>		
CIM (mcg/ml)		Interpretación
<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 sangre. Un informe de "intermedio" indica que el resultado debe considerarse incierto y, si el microorganismo no es totalmente sensible a los 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 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 los 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 estándar de Piperacilina como el Tazobactam deberán proporcionar los siguientes valores de CIM en las pruebas contra las cepas de control de calidad señaladas.

Microorganismo	CIM (mcg/ml)
<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:

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

Las diluciones seriadas de Piperacilina combinada con una concentración fija de 4 mcg/ml de Tazobactam deberán proporcionar los siguientes valores de CIM:

Microorganismo	CIM (mcg/ml)
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	0,12 - 0,5
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</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 mcg de Piperacilina y 10 mcg 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 mcg / 10 mcg de Piperacilina / Tazobactam deberá interpretarse conforme a los siguientes criterios:

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

Para <i>Staphylococcus spp.</i>		
Diámetro de la zona (mm)		Interpretación
>20		Sensible (S)
<19		Resistente (R)

Al igual que con los métodos de dilución estandarizados, los métodos de difusión requieren el empleo de microorganismos 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 los 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 mcg / 10 mcg de Piperacilina / Tazobactam deberá proporcionar los siguientes diámetros de zona en estas cepas de control de calidad para pruebas de laboratorio.

Microorganismo	Diámetro de zona (mm)
<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 - Distribución

Las concentraciones máximas de Piperacilina y Tazobactam se alcanzan inmediatamente al término de la infusión endovenosa de **Bagotaz**. Tanto la Piperacilina como el Tazobactam se unen 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 metabolismo del Tazobactam es insignificante. La combinación Piperacilina / Tazobactam, se distribuye ampliamente en tejidos y humores como la 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 de la Piperacilina, después de una infusión de 30 minutos de **Bagotaz**, fueron similares a las registradas cuando se administraron dosis equivalentes de Piperacilina sola, con concentraciones plasmáticas máximas medias de aproximadamente 134, 242 y 296 mcg/ml para las dosis de 2,25 g; 3,375 g y 4,5 g de **Bagotaz**, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas máximas medias de Tazobactam fueron de 14, 24 y 34 mcg/ml, respectivamente. Luego de una infusión endovenosa de 30 minutos con 3,375 g de **Bagotaz** 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 **Bagotaz** 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								
Concentraciones plasmáticas** (mcg/ml)		ABC** (mcg/h/ml)						
Dosis de Piperacilina / Tazobactam*	Nro. de pacientes evaluables	30 min	1 hora	2 horas	3 horas	4 horas	6 horas	ABC 0-6
2,25 g	8	134 (14)	57 (14)	17,1 (27)	5,2 (32)	2,5 (35)	0,9 (14) ^b	131 (14)
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								
Concentraciones plasmáticas** (mcg/ml)		ABC** (mcg/h/ml)						
Dosis de Piperacilina / Tazobactam*	Nro. de pacientes evaluables	30 min	1 hora	2 horas	3 horas	4 horas	6 horas	ABC 0-6
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 entre 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 **Bagotaz** 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 un 68% de la dosis administrada que aparece en 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 desetilpiperacilina 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 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 hemodiálisis extrae en un 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).

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	
<i>Clearance</i> 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 hemodiálisis 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 deberá ajustarse a 80 mg de Piperacilina / 10 mg de Tazobactam por kilogramo de peso corporal administrada 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 intrabdominales 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 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 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, si fue mantenida a una temperatura no mayor de 25 °C o después de 48 horas, si se conservó 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 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. **Bagotaz** no contiene conservadores. Deberán emplearse técnicas asépticas 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 PACIENTES CON ANTECEDENTES DE HIPERSENSIBILIDAD A LAS PENICILINAS QUE MANIFESTARON REACCIONES SEVERAS 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 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 AEREAAS, 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 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 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 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 presencia 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 sobreinfecciones. 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 monosódica de la Piperacilina y una sal monosódica 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 citotóxicos 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 \geq 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 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 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 "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 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. No se detectó daño al ADN en bacterias (ensayo Rec-mutante) expuestas a la 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 (célula 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 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 "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN - Soluciones diluyentes endovenosas compatibles"). Cuando se coadministró **Bagotaz** con tobramicina, se observó una disminución del 11% en el área bajo la curva, del 32% en la *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.

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

Vancomicina: no se han observado interacciones farmacocinéticas entre **Bagotaz** y vancomicina.

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.

Vecuronio: la coadministración de Piperacilina con vecuronio ha demostrado prolongar el bloqueo neuromuscular del vecuronio.

Bagotaz 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 miorelajantes 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 glucosuria. Se han recibido informes de resultados positivos por enzimoimmunoensayo para *Aspergillus* en pacientes tratados con Piperacilina / Tazobactam inyectable que posteriormente no presentaron infección por *Aspergillus*. Se han comunicado reacciones cruzadas con polifuranas y polisacáridos no aspergilos con el enzimoimmunoensayo 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:

<i>Muy frecuentes:</i>	\geq 10%
<i>Frecuentes:</i>	\geq 1%
<i>Infrecuentes:</i>	\geq 0,1% a < 1%
<i>Raras:</i>	\geq 0,01% a < 0,1%
<i>Muy raras:</i>	< 0,01%

Sistema hemolinfático. *Infrecuentes:* leucopenia, neutropenia, 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. Sobreinfección por Candidas. *Raras:* reacción anafiláctica / anafilactóidea (incluso shock). **Sistema metabólico y nutricional.** *Muy raras:* disminución de albúmina en sangre, hipoglucemia, disminución de proteínas totales en sangre, hipopotasemia. **Sistema nervioso.** *Infrecuentes:* cefalea, insomnio. **Sistema cardiovascular.** *Infrecuentes:* hipotensión, febrilis, tromboflebitis. *Raras:* rubor. **Aparato gastrointestinal.** *Frecuentes:* diarrea, náuseas, vómitos. *Infrecuentes:* constipación, dispepsia, ictericia, estomatitis. *Raras:* dolor abdominal, colitis pseudomembranosa. **Aparato hepatobiliar.** *Infrecuentes:* elevación de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa. *Raras:* elevación de bilirrubina, de fosfatasa alcalina en sangre y de gamma glutamiltransferasa, hepatitis. **Piel y tejido subcutáneo.** *Frecuentes:* erupciones. *Infrecuentes:* prurito, urticaria. *Raras:* dermatitis bullosa, eritema multiforme. *Muy raras:* síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis 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:* nitrógeno ureico 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 incluyeron 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 Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIÓN: Envase conteniendo 1 frasco-ampolla.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25 °C.

Una vez reconstituida, la solución puede conservarse durante 24 horas a temperatura no mayor de 25 °C 6 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 Nro. 55.173.

Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro. 4463/09.

Laboratorios Bagó S.A.

Investigación y Tecnología Argentina

Elaborado en Parque Industrial. La Rioja.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF), Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro.1429 (B1904CIA), La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

