



Documento Local de Producto

Título del Documento de Producto: Piperacilina sódica/tazobactam sódico
Fecha de CDS reemplazado: 21 de Julio de 2016
Fecha Efectiva: 02 de Noviembre de 2016
Versión CDS: 27.0

1. DESCRIPCIÓN

1.1 Ingredientes activos, moléculas activas

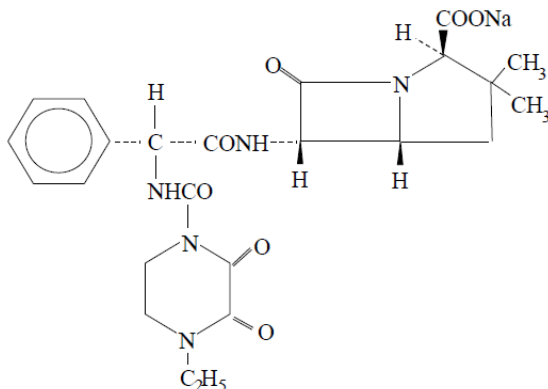
Piperacilina sódica/tazobactam sódico (INN)

Nombre químico

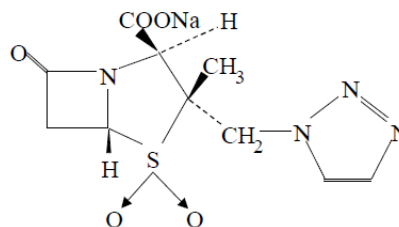
El nombre químico de piperacilina sódica es (2S,5R,6R)-6-[(R)-2-(4-etil-2,3-dioxo-1-piperacinacarboxamido)-2-fenilacetamido]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-ácido carboxilato sódico.

El nombre químico de tazobactam sódico es sodio (2S,3S,5R)-3-metil-7-oxo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-metil)-4-tia-1-azabicyclo [3.2.0] heptano-2-carboxilato-4,4-dióxido

Estructura



Piperacilina sódica



Tazobactam sódico

Fórmula molecular:

Piperacilina sódica: C₂₃H₂₆N₅NaO₇S; tazobactam sódico: C₁₀H₁₁N₄NaO₅S

Peso molecular:

Piperacilina sódica: 539,5; tazobactam sódico: 322,3

Características físicas:

Piperacilina sódica es un polvo blanco a cristalino. Es libremente soluble en agua, alcohol, y alcohol metílico; pero es prácticamente insoluble en acetato de etilo.

Tazobactam sódico es un polvo de blanco a amarillo pálido, cristalino, no higroscópico.

1.2 Nombres representativos de marca

Tazocin®

1.3 Clase farmacológica, clase terapéutica

- Piperacilina sódica: antinfeciosa, penicilina antibacterial. Código ATC: J01C A12
- Tazobactam sódico: inhibidor de beta-lactamasa. Código ATC: J01C G02
- Antibacterianos sistémicos, combinación de penicilinas incluidos los inhibidores de beta-lactamasa; código ATC: J01C R05

1.4 Formas farmacéuticas y vías de administración

Polvo estéril liofilizado para solución para inyección o infusión.

1.5 Composición y características farmacéuticas

Viales de polvo liofilizado para reconstitución:

Cada vial contiene un total de 2,84 mEq (65 mg) de sodio por gramo de piperacilina.

4.5 g vial: Cada vial contiene piperacilina 4000,00 mg, tazobactam 500,00 mg.

También contiene 1 mg de edetato disódico (dihidrato) (EDTA) por vial.

1.6 Naturaleza y contenido del envase

Viales.

2. INDICACIONES

La piperacilina/tazobactam está indicada para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños mayores de 2 años de edad:

Adultos/adolescentes:

- Neumonía severa incluyendo neumonía nosocomial y asociada a ventilación
- Infecciones del tracto urinario con complicaciones (incluyendo pielonefritis)
- Infecciones intraabdominales con complicaciones
- Infecciones de piel y tejidos blandos y con complicaciones (incluyendo infección por pie diabético).
- Tratamiento de pacientes con bacteremia asociada con, o con sospecha de estar asociada con cualquiera de las infecciones mencionadas anteriormente.

PFIZER CONFIDENCIAL

2

- Piperacilina/tazobactam se puede usar para el manejo de pacientes neutropénicos con fiebre con sospecha de origen infeccioso (bacteriano).

Niños (2 - 12 años de edad):

- Infecciones intraabdominales con complicaciones.
- Piperacilina/tazobactam se puede usar para el manejo de niños neutropénicos con fiebre con sospecha de origen infeccioso (bacteriana).

Se deben considerar los lineamientos oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

3. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Tazocin[®] debe administrarse por inyección intravenosa lenta, por infusión (durante un período de 20 a 30 minutos) o en infusión prolongada intermitente de 3 a 4 horas cada 6 a 8 horas, de acuerdo con la gravedad de la infección, la evolución clínica del paciente y el progreso bacteriológico de la condición subyacente).

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento debe guiarse por la gravedad de la infección y por el progreso clínico y bacteriológico del paciente.

Adultos y niños de 12 años y mayores

En general se recomienda una dosis diaria total de 12 g de piperacilina/1,5 g de tazobactam en dosis divididas cada 6-8 horas. En infecciones severas pueden usarse dosis diarias mayores, p.e. 18 g de piperacilina/2,25 g de tazobactam en dosis divididas o 4,5 g cada 6-8 horas en infusión prolongada intermitente de 3 a 4 horas.

Neutropenia pediátrica

Neutropenia febril en pacientes pediátricos en combinación con un aminoglucósido.

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

Para niños que pesan más de 50 kg, seguir la dosificación de adultos, en combinación con la dosis apropiada de un aminoglucósido.

Infección intraabdominal pediátrica

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

Para niños de 2 a 12 años con función renal normal y con peso corporal mayor a 40 kg, siga la dosis de adultos. El tratamiento recomendado es de mínimo 5 días y un máximo de 14 días,

considerando que la administración del medicamento debe continuarse al menos por 48 horas después de la resolución de los signos y síntomas clínicos.

Administración en pacientes con deterioro renal

En pacientes con deterioro renal o pacientes bajo hemodiálisis, la dosis intravenosa y los intervalos de administración deben ajustarse al grado de la disfunción renal de la siguiente manera:

Depuración de Creatinina (mL/min)	Piperacilina/Tazobactam (dosis recomendada)
>40	No es necesario ajustar la dosis
20-40	Dosis máxima sugerida: 4 g/0.5 g cada 8 horas
<20	Dosis máxima sugerida: 4 g/0.5 g cada 12 horas

Para los pacientes con hemodiálisis, se debe administrar una dosis adicional de piperacilina/tazobactam 2 g/0.25 g después de cada periodo de diálisis, porque la hemodiálisis elimina del 30% - 50% de piperacilina en 4 horas.

Administración en pacientes con disfunción hepática

No es necesario el ajuste de la dosis de Tazocin® en pacientes con disfunción hepática.

Administración concomitante de Tazocin® con aminoglucósidos

Debido a la inactivación *in vitro* de los aminoglucósidos por los antibióticos β-lactámicos, se recomienda que Tazocin® y el aminoglucósido sean administrados en forma separada. Tazocin® y el aminoglucósido deben ser reconstituidos y diluidos separadamente cuando está indicado un tratamiento concomitante con aminoglucósidos (vea sección 18).

En los casos en los que se prefiere la administración concomitante, Tazocin® con EDTA es compatible para administración simultánea vía infusión por un catéter en Y, sólo con los siguientes aminoglucósidos y bajo las siguientes condiciones:

Aminoglucósido	Dosis de Tazocin® (g)	Volumen de diluyente para Tazocin® (ml)	Rango de concentración de aminoglucósido‡ (mg/ml)	Diluyentes aceptables
Amikacina	4,5	150	1,75–7,5	Cloruro de sodio 0,9% o dextrosa 5%
Gentamicina	4,5	150	0,7–3,32	Cloruro de sodio 0,9% o dextrosa ⁷ 5%

‡ La dosis del aminoglucósido debe estar basada en el peso del paciente, el estadio de la infección (grave o potencialmente mortal) y la función renal (depuración de creatinina).

La compatibilidad de Tazocin® con otros aminoglucósidos no ha sido establecida. Solo se ha establecido la compatibilidad para administración concomitante a través de un catéter en Y para las concentraciones y diluyentes de amikacina, y gentamicina con las dosis de TAZOCIN® listadas en la tabla anterior. La administración concomitante simultánea a través de un catéter en Y de cualquier otra manera no listada anteriormente, puede resultar en la inactivación del aminoglucósido por Tazocin®.

4. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos, a cualquier otro agente antibacteriano tipo penicilina o a cualquiera de los excipientes.

Antecedentes de reacción alérgica severa aguda a otros principios activos β-lactámicos (por ejemplo cefalosporinas, monobactam o carbapenem) o a inhibidores de β-lactamasa.

5. ADVERTENCIAS ESPECIALES

Prescripción antibiótica adecuada:

La selección de piperacilina/tazobactam para el tratamiento de un paciente debe considerar la idoneidad de usar una penicilina semisintética de amplio espectro, fundamentada en factores como la gravedad de la infección y la prevalencia de resistencia a otros agentes antibacterianos adecuados.

Reacciones graves de hipersensibilidad

Antes de iniciar el tratamiento con Tazocin®, se debe averiguar cuidadosamente cualquier reacción previa de hipersensibilidad a las penicilinas, a otros agentes β-lactámicos (por ejemplo cefalosporina, monobactam o carbapenem) y otros alérgenos. Se han recibido informes de reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente fatales (anafilácticas/anafilactoides, (incluido choque anafiláctico)) en pacientes bajo tratamiento con penicilinas, incluido Tazocin®.

Es más probable que estas reacciones ocurran en personas con antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos. Las reacciones graves de hipersensibilidad requieren discontinuación del antibiótico y pueden requerir la administración de adrenalina y otras medidas de emergencia.

Tazocin® puede causar reacciones adversas cutáneas graves tales como el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, Reacción Adversa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) y Pustulosis Exantemática Aguda Generalizada (PEAG) (ver sección 13). Si los pacientes desarrollan erupción cutánea se deben monitorear de cerca y en caso de que las lesiones empeoren debe interrumpirse Tazocin®.

Colitis pseudomembranosa

La colitis pseudomembranosa inducida por antibióticos puede manifestarse con diarrea severa persistente que puede ser potencialmente fatal. El inicio de los síntomas de colitis pseudomembranosa puede ocurrir durante y después del tratamiento antibacteriano. En estos casos, se debe suspender Tazocin®.

6. PRECAUCIONES

Sangrado:

Algunos pacientes que estaban recibiendo antibióticos β -lactámicos han presentado manifestaciones hemorrágicas. Algunas veces estas reacciones se han asociado con alteraciones en las pruebas de coagulación como tiempos de coagulación, tiempo de protrombina y agregación plaquetaria y ocurren con mayor probabilidad en pacientes con insuficiencia renal (vea sección 11). En caso que se presenten manifestaciones hemorrágicas, debe discontinuarse el antibiótico e iniciarse el tratamiento apropiado.

Sodio

Tazocin® contiene 2,84 mEq (65 mg) de sodio por gramo de piperacilina que puede aumentar la ingesta total de sodio del paciente. Debe considerarse en pacientes con dieta controlada de sodio.

Hipopotasemia

La hipopotasemia puede ocurrir en pacientes con baja reserva de potasio o aquellos que se encuentren recibiendo medicamentos concomitantes que pueden disminuir los niveles de potasio; en dichos pacientes es aconsejable que se hagan determinaciones periódicas de electrolitos.

Leucopenia y neutropenia

Puede ocurrir leucopenia y neutropenia especialmente durante el tratamiento prolongado. Por lo tanto debe realizarse una evaluación periódica de la función hematopoyética.

Convulsiones

Como sucede con el tratamiento con otras penicilinas, pueden ocurrir complicaciones neurológicas en forma de convulsiones cuando se administran altas dosis, especialmente en pacientes con deterioro de la función renal.

Sobreinfección

El tratamiento con piperacilina/tazobactam puede generar la aparición de organismos resistentes que podrían causar sobreinfección.

Como sucede con el tratamiento con otros antibióticos, el uso de este medicamento puede llevar a sobrecrecimiento de organismos no susceptibles, incluidos hongos. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados durante el tratamiento. Si llega a ocurrir una sobreinfección deberán tomarse las medidas apropiadas.

Uso en pacientes con deterioro hepático

Vea sección 3; DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Deterioro renal

Debido a su nefrotoxicidad potencial (ver sección 13. REACCIONES ADVERSAS), piperacilina/tazobactam debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes en tratamiento de hemodiálisis. La dosis intravenosa y los intervalos de administración deben ajustarse al grado de deterioro de la función renal (ver sección 3. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, Administración en pacientes con deterioro renal).

PFIZER CONFIDENCIAL

En un análisis secundario utilizando datos importantes de un ensayo multicéntrico, aleatorizado-controlado, se examinó la tasa de filtración glomerular (TFG) después de la administración de antibióticos de uso frecuente en pacientes críticamente enfermos, el uso de piperacilina/tazobactam se asoció con una menor tasa de reversible mejora de la TFG en comparación con otros antibióticos. Este análisis secundario concluyó que piperacilina/tazobactam fue la causa de la recuperación renal tardía en estos pacientes.

El uso combinado de piperacilina/tazobactam y vancomicina puede estar asociado con una mayor incidencia de insuficiencia renal aguda (ver sección 11, Interacciones).

7. EMBARAZO

Los estudios en animales no han mostrado teratogenicidad con la combinación de piperacilina-tazobactam en administración intravenosa, pero si han mostrado toxicidad reproductiva en ratas gestantes a dosis tóxicas al administrarse intravenosamente o intraperitonealmente. En mujeres embarazadas no existen estudios adecuados o bien controlados con la combinación de piperacilina-tazobactam o con piperacilina o tazobactam solos. La piperacilina y el tazobactam cruzan la placenta. Las mujeres embarazadas deben tratarse solamente si el beneficio esperado excede la posibilidad de riesgos para la mujer embarazada y al feto.

8. LACTANCIA

La piperacilina es excretada en concentraciones bajas por la leche materna; no se han estudiado las concentraciones de tazobactam en la leche materna. Las mujeres que se encuentran lactando deben tratarse sólo si el beneficio esperado excede los posibles riesgos para la mujer embarazada y el niño.

9. USO PEDIÁTRICO

Vea INDICACIONES, DOSIS Y ADMINISTRACIÓN.

10. USO GERIÁTRICO

Pacientes mayores de 65 años no tienen riesgo aumentado de desarrollar efectos adversos solo por la edad. Sin embargo, en la presencia de insuficiencia renal, la dosis debe ajustarse.

11. INTERACCIONES

Relajantes musculares no despolarizantes

Cuando la piperacilina ha sido administrada concomitantemente con vecuronio se le ha implicado en la prolongación de bloqueo neuromuscular de vecuronio. Debido a su mecanismo similar de acción, se espera que el bloqueo neuromuscular producido por cualquiera de los relajantes musculares no despolarizantes pudiera prolongarse en presencia de la piperacilina.

Anticoagulantes orales

PFIZER CONFIDENCIAL

Durante la administración simultánea de heparina, anticoagulantes orales y otros medicamentos que puedan afectar el sistema de coagulación sanguínea, incluida la función plaquetaria, deben realizarse con más frecuencia exámenes de coagulación apropiados y monitorearse regularmente (vea sección 6, PRECAUCIONES).

Metotrexato

La piperacilina puede reducir la excreción de metotrexato, por lo tanto para evitar la toxicidad del medicamento deben monitorizarse la concentración plasmática de metotrexato en los pacientes.

Probenecid

Así como con otras penicilinas, la administración concomitante de probenecid y Tazocin[®] produce una vida media más larga y una eliminación renal más baja tanto para piperacilina como para tazobactam; sin embargo, las concentraciones plasmáticas pico de ambas sustancias no resultan afectadas.

Aminoglucósidos

En sujetos con función renal normal y con alteración leve o moderada, de la función renal la piperacilina sola o con tazobactam no altera significativamente la farmacocinética de tobramicina.³⁰ La farmacocinética de piperacilina, tazobactam y el metabolito M1 tampoco fueron significativamente alterados por la administración de tobramicina.

Vancomicina

Estudios han detectado una mayor incidencia de insuficiencia renal aguda en pacientes tratados concomitantemente con piperacilina/tazobactam y vancomicina en comparación con vancomicina sola (ver sección 5). Algunos de estos estudios han reportado que la interacción es dependiente de la dosis de vancomicina. Las guías de expertos recomiendan la dosificación agresiva de vancomicina y el mantenimiento de los niveles valle entre 15 mg/L y 20 mg/L, lo que representa un aumento con respecto a las recomendaciones de concentraciones valle de 5-10 mg/L. El logro de estas concentraciones a menudo requiere que los profesionales prescriban dosis de vancomicina que exceden las recomendaciones de los fabricantes. Por lo tanto, es posible que además del aumento del riesgo de nefrotoxicidad inducida por vancomicina reportado con adherencia a estas guías, el riesgo de nefrotoxicidad también pueda aumentar debido a una interacción con piperacilina/tazobactam.

No se han advertido interacciones farmacocinéticas entre TAZOCIN[®] y vancomicina.

12. INTERFERENCIA CON PRUEBAS DE LABORATORIO Y OTROS EXÁMENES DIAGNÓSTICOS

Como con otras penicilinas, la administración de Tazocin[®] puede resultar en reacción falsa-positiva para glucosa en orina usando el método de reducción de cobre. Se recomienda usar pruebas de glucosa basadas en reacciones enzimáticas de glucosa oxidasa.

Ha habido informes de resultados positivos para infección por *Aspergillus* usando la prueba de Laboratorio *Bio-Rad Platelia Aspergillus EIA* en pacientes que están recibiendo Tazocin® inyectable, quienes fueron subsecuentemente encontrados sin infección por *Aspergillus*. Se han informado reacciones cruzadas con polisacáridos no *Aspergílicos* y polifuranos con la prueba de laboratorio *Bio-Rad Platelia Aspergillus EIA*. Por lo tanto, los resultados positivos en pacientes que reciben Tazocin® deben ser interpretados cuidadosamente y confirmados con otros métodos diagnósticos.

13. REACCIONES ADVERSAS

Tabla de reacciones adversas al medicamento

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco común ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10.000 a <1/1000	Frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		infección por <i>Cándida</i> *		colitis pseudomembranosa	
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		trombocitopenia, anemia*	leucopenia	agranulocitosis	pancitopenia*, neutropenia, anemia hemolítica*, trombocitosis*, eosinofilia*,
Trastornos del sistema inmunitario					choque anafilactoide*, choque 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, enrojecimiento		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Epistaxis	neumonía eosinofílica*
Trastornos gastrointestinales	diarrea	dolor abdominal, vómitos, estreñimiento, náusea, dispepsia		estomatitis	
Trastornos hepato biliares					hepatitis*, ictericia

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		erupción, prurito	eritema multiforme*, urticaria, erupción maculopapular*	necrólisis epidérmica tóxica*	síndrome de Stevens-Johnson*, reacción adversa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés)*, pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG)*, dermatitis exfoliativa, dermatitis bullosa, púrpura
Trastornos óseos, del tejido conectivo y musculoesqueléticos			artralgia, mialgia		
Trastornos renales y urinarios					insuficiencia renal, nefritis tubulointersticial
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración		pirexia, reacción en el lugar de la inyección	escalofríos		
Investigaciones		aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, disminución de proteínas totales, reducción de albúmina en sangre, prueba directa de Coombs positiva, aumento de la creatinina en sangre, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la urea en sangre, tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado	disminución de glucosa en sangre, aumento de bilirrubina en sangre, tiempo prolongado de protrombina		tiempo prolongado de sangrado, aumento de gamma-glutamilttransferasa

*Reacciones adversas al medicamento identificadas después de la comercialización

La terapia con piperacilina ha sido asociada con incremento en la incidencia de fiebre y rash en pacientes con fibrosis quística.

14. SOBREDOSIS

Síntomas

Se han recibido informes post-comercialización de sobredosis con Tazocin®. La mayoría de los eventos adversos experimentados incluía: náuseas, vómitos y diarrea que también han sido informados con la dosis usual recomendada. Los pacientes pueden experimentar excitación neuromuscular o convulsiones si se suministran dosis intravenosas mayores a las dosis recomendadas (particularmente en presencia de insuficiencia renal).

Tratamiento

El tratamiento debe ser de soporte y sintomático de acuerdo a la historia clínica de los pacientes. No se conoce un antídoto específico. Las concentraciones séricas excesivas de piperacilina o tazobactam pueden reducirse con hemodiálisis (vea sección 16),²

15. MODO DE ACCIÓN

Tazocin (piperacilina sódica estéril/tazobactam sódico) es un antibacteriano inyectable combinado compuesto de piperacilina sódica, un antibiótico semisintético, y tazobactam sódico, un inhibidor de β -lactamasa. Su administración se hace por vía intravenosa. De este modo, la piperacilina/tazobactam combina las propiedades de un antibiótico de amplio espectro y un inhibidor de β -lactamasa.

La piperacilina sódica ejerce una actividad bactericida al inhibir la formación del septo y la síntesis de las paredes celulares. La piperacilina y otros antibióticos β -lactámicos, en organismos sensibles, bloquean la etapa de transpeptidación terminal de la biosíntesis de peptidoglicano en la pared celular, mediante la interacción con las proteínas fijadoras de penicilina (PBP), las enzimas bacterianas que realizan esta reacción. En pruebas *in vitro*, la piperacilina actúa contra varias bacterias grampositivas y gramnegativas, aerobias y anaerobias. La piperacilina presenta una actividad reducida contra las bacterias que albergan ciertas enzimas de β -lactamasa, que desactivan químicamente a la piperacilina y otros antibióticos β -lactámicos. Tazobactam sódico, cuya actividad antimicrobiana intrínseca es mínima debido a su poca afinidad con las PBP, puede restablecer o mejorar la actividad de la piperacilina contra muchos de estos organismos resistentes. Tazobactam es un potente inhibidor de muchas β -lactamasas clase A (penicilinasas, cefalosporinasas y enzimas de espectro ampliado). Su actividad contra las carbapenemasas clase A y las β -lactamasas clase D es variable. No es activo contra la mayoría de cefalosporinasas clase C y es inactivo contra las metalo β -lactamasas clase B.

Dos características de la piperacilina/tazobactam conducen a un aumento de la actividad contra algunos organismos que albergan β -lactamasas y que, al someterse a prueba como preparaciones enzimáticas, son menos inhibidos por tazobactam y otros inhibidores: el tazobactam no induce β -lactamasas de mediación cromosómica a los niveles de tazobactam logrados con la posología recomendada, y la piperacilina es relativamente resistente a la actividad de algunas β -lactamasas.

Como sucede con otros antibióticos β -lactámicos, la piperacilina, con o sin tazobactam, presenta contra los organismos sensibles una actividad bactericida dependiente del tiempo.

Mecanismo de resistencia:

Existen tres mecanismos principales de resistencia contra los antibióticos β -lactámicos: cambios en los PBP diana, lo que reduce la afinidad por los antibióticos; destrucción de los antibióticos por β -lactamasas bacterianas; bajos niveles de antibióticos intracelulares debido a una captación reducida o un eflujo activo de los antibióticos.

En las bacterias gram positivas, los cambios en PBP son el principal mecanismo de resistencia contra los antibióticos β -lactámicos, incluida la piperacilina/tazobactam. Este mecanismo es responsable por la resistencia de los estafilococos a la meticilina y la resistencia a la penicilina en casos de *Streptococcus pneumoniae* y estreptococos del grupo viridans. La resistencia causada por los cambios en PBP ocurre también en las especies gramnegativas *Haemophilus influenzae* y *Neisseria gonorrhoeae*. La piperacilina/tazobactam no es activa contra las cepas en las que la resistencia a los antibióticos β -lactámicos se determina por PBP alterados. Como se indicó anteriormente, existen ciertas β -lactamasas no inhibidas por tazobactam.

MICROBIOLOGÍA

Espectro antibacteriano:

Se ha demostrado que la piperacilina/tazobactam actúa contra la mayoría de cepas de los siguientes microorganismos, *in vitro* y en las infecciones clínicas señaladas.

Microorganismos aerobios y gram positivos facultativos:

Staphylococcus aureus (solo las cepas sensibles a meticilina)

Microorganismos aerobios y gram negativos facultativos:

Acinetobacter baumannii

Escherichia coli

Haemophilus influenzae (excepto los aislados β -lactamasa negativos resistentes a la ampicilina)

Klebsiella pneumoniae

Pseudomonas aeruginosa (suministrado en combinación con un aminoglucósido al cual el aislado es sensible)

Anaerobios gram negativos:

Grupo *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron* y *B. vulgatus*)

Se dispone de los siguientes datos de pruebas *in vitro*, aunque se desconoce su importancia clínica.

Al menos 90% de los siguientes microorganismos presentan *in vitro* una concentración inhibitoria mínima (CIM) CIM inferior o igual al límite de sensibilidad para piperacilina/tazobactam. No obstante, la seguridad y eficacia de la piperacilina/tazobactam para tratar las infecciones clínicas por estas bacterias no se ha determinado aún en ensayos clínicos adecuados, debidamente controlados.

Microorganismos aerobios y gram positivos facultativos:

Enterococcus faecalis (solo aislados sensibles a ampicilina o penicilina)

Staphylococcus epidermidis (solo aislados sensibles a meticilina)

Streptococcus agalactiae[†]
Streptococcus pneumoniae[†] (solo aislados sensibles a penicilina)
Streptococcus pyogenes[†]
Estreptococos del grupo viridans[†]

Microorganismos aerobios y gram negativos facultativos:

Citrobacter koseri
Moraxella catarrhalis
Morganella morganii
Neisseria gonorrhoeae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Serratia marcescens
Providencia stuartii
Providencia rettgeri
Salmonella enterica

Anaerobios grampositivos:

Clostridium perfringens

Anaerobios gramnegativos:

Bacteroides distasonis
Prevotella melaninogenica

[†] Estas no son bacterias productoras de β -lactamasa y por lo tanto son sensibles a la piperacilina por separado.¹⁴⁹

PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD

Como se ha recomendado con otros antibióticos, cuando estén disponibles los resultados de las pruebas de susceptibilidad *in vitro* estos deben enviarse a los médicos como reportes periódicos, los cuales describen el perfil de susceptibilidad de los patógenos adquiridos en el hospital y en la comunidad. Estos reportes deben ayudar al médico a seleccionar el antibiótico más efectivo.

Las pruebas de sensibilidad deben efectuarse aplicando métodos homologados de laboratorio, p. ej. los señalados por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Estos estándares incluyen los métodos de dilución (determinación de la concentración inhibitoria mínima, [CIM]) y los métodos de sensibilidad de discos. CLSI y el Comité Europeo sobre Pruebas de Sensibilidad Antimicrobiana (EUCAST) señalan criterios interpretativos de sensibilidad para algunas especies bacterianas, de acuerdo con estos métodos. Téngase en cuenta que para el método de difusión con discos, CLSI y EUCAST utilizan discos con diferente contenido del medicamento.

Técnicas de dilución

Los métodos cuantitativos se utilizan para determinar las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM). Estas CIM dan un estimado de susceptibilidad de la bacteria a los antimicrobianos. Las CIM deben determinarse usando procedimientos estandarizados. Los procedimientos estandarizados se basan en los métodos de dilución (en caldo o en agar) o su equivalente con concentraciones estándar de inóculo y concentraciones estándar en polvo de piperacilina y tazobactam. Los valores de CIM deben determinarse usando diluciones seriales de piperacilina

combinadas con una concentración fija de 4 µg/ml de tazobactam. Los valores de CIM obtenidas deben interpretarse de acuerdo a los criterios suministrados en la Tabla 1.

Técnicas de difusión

Los métodos cuantitativos que requieran medidas del diámetro de la zona también pueden proporcionar estimados reproducibles de susceptibilidad de la bacteria a compuestos antimicrobianos. Uno de dichos procedimientos estándar requiere el uso de concentraciones estándar de inóculo. Este procedimiento utiliza discos de papel impregnados con 100 µg de piperacilina y 10 µg de tazobactam para probar la susceptibilidad de microorganismos a piperacilina/tazobactam. Los criterios para interpretación de la difusión de disco son proporcionados en la Tabla 1.

Técnicas para anaerobios

Para bacterias anaerobias, la susceptibilidad para piperacilina/tazobactam puede determinarse por el método de dilución en agar o por métodos alternos de pruebas estándar

Los criterios interpretativos del CLSI para las pruebas de sensibilidad de piperacilina/tazobactam se indican en la siguiente tabla:

Tabla 1: CRITERIOS INTERPRETATIVOS DE SUSCEPTIBILIDAD DEL CLSI PARA LA PIPERACILINA/TAZOBACTAM

Patógeno	Concentración inhibitoria mínima CIM (mg/L de Piperacilina) ^a			Zona de inhibición de difusión del disco ^b (diámetro en mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Enterobacteriaceae</i> y <i>Acinetobacter baumannii</i>	≤16	32 - 64	≥128	≥21	18 - 20	≤17
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤16	32 - 64	≥128	≥21	15 - 20	≤14
Otros bacilos gramnegativos no fastidiosos ^c	-	-	-	≥21	18 - 20	≤17
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤1	-	≥2	≥21	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤8	-	≥16	≥18	-	≤17
Grupo <i>Bacteroides fragilis</i> ^d	≤32	64	≥128	-	-	-

Fuente: Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 22nd Informational Supplement*. Documento M100-S22 del CLSI. CLSI, Wayne, PA, 2012.

S = susceptible. I = intermedio. R = resistente.

^a Los CIM se determinan según una concentración fija de 4 mg/l de tazobactam y por variación de la concentración de piperacilina.

^b Los criterios interpretativos del CLSI se basan en discos con 100 µg de piperacilina y 10 µg de tazobactam.

^c Encontrará una lista de los organismos incluidos en el documento M100-S22 del CLSI, tabla 2B-5.

^d Salvo *Bacteroides fragilis* por sí mismo, las CIM se determinan solo mediante dilución en agar.

Un informe de “Susceptibilidad” indica que el patógeno será probablemente inhibido si el antimicrobiano alcanza en sangre las concentraciones usualmente obtenidas. Un informe “Intermedio” indica que los resultados deben considerarse equívocos y la prueba debe ser repetida si el microorganismo no es completamente susceptible a la alternativa y los medicamentos son clínicamente útiles. Esta categoría implica aplicabilidad clínicamente posible en sitios del cuerpo en donde el antimicrobiano se concentra fisiológicamente o en condiciones en las cuales éste puede ser utilizado en dosis altas. Esta categoría también suministra una zona de amortiguación la cual previene discrepancias mayores de interpretación debidas a factores técnicos menores no controlados. Un informe “Resistente” indica la improbabilidad de que el patógeno pueda ser inhibido si el antimicrobiano en sangre alcanza las concentraciones usualmente factibles; otro tratamiento debe ser considerado.

CONTROL DE CALIDAD

Las pruebas de susceptibilidad estándar requieren el uso de microorganismos para el control de laboratorio, para controlar aspectos técnicos de los procedimientos de prueba. El polvo estándar de piperacilina/ tazobactam debe suministrar los rangos de valores que aparecen en la Tabla 2. Los microorganismos de control de calidad son pruebas microbiológicas realizadas con cepas específicas de organismos con propiedades biológicas intrínsecas relacionadas con los mecanismos de resistencia y con la expresión genética dentro de la bacteria. Estas cepas específicas usadas para las pruebas de sensibilidad de control de calidad no son clínicamente significativas.

Los organismos y márgenes de control de calidad para la piperacilina/tazobactam que se deben utilizar con la metodología y criterios interpretativos del CLSI para las pruebas de sensibilidad se indican en la siguiente tabla:

Tabla 2: MÁRGENES DE CONTROL DE CALIDAD PARA PIPERACILINA/AZOBACTAM QUE DEBEN UTILIZARSE JUNTO CON LOS CRITERIOS INTERPRETATIVOS DE LAS PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD DEL CLSI

Cepa de control de calidad	Concentración inhibitoria mínima (mg/L de piperacilina)	Zona de inhibición de difusión del disco en (diámetro mm)
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	1-4	24-30
<i>Escherichia coli</i> ATCC 35218	0,5-2	24-30
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	1-8	25-33
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	0,06-0,5	33-38
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,25-2	-
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	-	27-36
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	0,12-0.5 ^a	-
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	4-16 ^a	-

Fuente: Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 22nd Informational Supplement*. Documento M100-S22 del CLSI. CLSI, Wayne, PA, 2012.

^a Solo dilución en agar.

16. FARMACOCINÉTICA

Distribución

Tanto piperacilina como tazobactam se fijan a las proteínas plasmáticas en 30% aproximadamente. La unión de la proteína a piperacilina o tazobactam no se ve afectada por la presencia de otros compuestos. La unión de proteína al metabolito de tazobactam es insignificante.

Tazocin[®] se distribuye a través de tejidos y líquidos corporales incluidos la mucosa intestinal, la vesícula biliar, pulmones, bilis y hueso. Las concentraciones promedio en tejido generalmente son 50% a 100% de aquellas en plasma.

Metabolismo

La piperacilina se metaboliza a desetil metabolito, microbiológicamente menos activo. Tazobactam se metaboliza a un metabolito único, que se halló microbiológicamente inactivo.

Eliminación

Piperacilina y tazobactam se eliminan por el riñón, por filtración glomerular y secreción tubular.

Piperacilina se excreta rápidamente en forma de medicamento inalterado por orina. El 68% de la dosis administrada está presente en orina. Tazobactam y su metabolito se eliminan principalmente por excreción renal, con el 80% de la dosis administrada en forma de medicamento inalterado y el resto de la dosis en forma de metabolito. Piperacilina, tazobactam, y desetilpiperacilina también son excretados por la bilis.

En sujetos sanos, la vida media de eliminación plasmática de Tazocin[®] varía desde 0,7 a 1,2 horas, después de administrarse en dosis única o múltiple y no se ve afectada por la dosis o la duración de la infusión. El tiempo de vida media de eliminación de la piperacilina y del tazobactam se incrementa con la disminución de la depuración renal.

No hay cambios significativos en la farmacocinética de piperacilina debido al tazobactam. Parece que la piperacilina reduce la tasa de eliminación del tazobactam.

Poblaciones especiales

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

La vida media de piperacilina y tazobactam aumenta cuando hay disminución en la depuración de creatinina. El aumento es de dos y cuatro veces para piperacilina y tazobactam, respectivamente, cuando la depuración de creatinina es menos de 20 ml/min, en comparación con pacientes con función renal normal.

La hemodiálisis extrae 30%-50% de piperacilina/tazobactam, con un 5% adicional de la dosis de tazobactam extraído como metabolito tazobactam. La diálisis peritoneal extrae 6% y 21% de la

dosis de piperacilina y tazobactam respectivamente, hasta con un 18% de la dosis de tazobactam extraída como metabolito tazobactam.

17. DATOS DE SEGURIDAD PRECLÍNICA

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios clínicos sobre carcinogenicidad con piperacilina, tazobactam o la combinación de ambos.

Mutagenicidad

Piperacilina/tazobactam fueron negativos en las pruebas de mutagenicidad microbiana. Piperacilina/tazobactam fue negativa en las pruebas no programadas de la síntesis de ADN (UDS). Piperacilina/tazobactam fueron negativos en la mutación dirigida en mamíferos (Células de ovario de Hámster Chino hipoxantina *fosforribosil-transferasa* [HPRT, por sus siglas en ingles]). Piperacilina/tazobactam fue negativa en el ensayo de transformación de células de mamíferos (BALB/c-3T3). *In vivo*, piperacilina/tazobactam no indujo aberraciones cromosómicas en ratones dosificados por vía intravenosa.

Piperacilina fue negativa en las pruebas de mutagenicidad microbiana. No hubo daño en el ADN (Prueba Rec) de las bacterias expuestas a piperacilina. Piperacilina fue negativa en las pruebas de UDS. En las pruebas de mutación dirigida en mamíferos (linfoma en células de ratón), piperacilina fue positiva. Piperacilina fue negativa en la prueba de transformación de células (BALB/c-3T3.) *In vivo*, piperacilina no indujo aberraciones cromosómicas en ratones dosificados por vía intravenosa.

Tazobactam fue negativo en las pruebas de mutagenicidad microbiana. Tazobactam fue negativo en la prueba de síntesis UDS. Tazobactam fue negativo en la mutación dirigida en mamíferos (células de ovario de hámster chino, COHC). En otros ensayos dirigidos a mamíferos (linfoma en células de ratón), tazobactam fue positivo. Tazobactam fue negativo en la prueba de transformación de célula (BALB/c-3T3.) En una prueba *in vitro*, (células de pulmón de hámster chino), tazobactam fue negativo. *In vivo*, tazobactam no indujo aberraciones cromosómicas en ratones dosificados por vía intravenosa.

Toxicidad reproductiva

En estudios embrio-fetales desarrollados no se encontró evidencia de teratogenicidad después de la administración intravenosa de tazobactam o de la combinación piperacilina/tazobactam; sin embargo en ratas se produjeron leves reducciones en el peso corporal de los fetos a dosis tóxicas para las ratas gestantes.

La administración intraperitoneal de piperacilina/tazobactam estuvo asociada con leves reducciones en el tamaño de la camada y una mayor incidencia de anomalías esqueléticas menores (demoras en la osificación) a dosis que producen toxicidad en las ratas gestantes. El desarrollo peri/postnatal se vio afectado (disminución en el peso de las crías, aumento de nacimientos prematuros, incremento de mortalidad en las crías) concurrente con la toxicidad en las ratas gestantes.

Deterioro de la fertilidad

Los estudios sobre reproducción en ratas no mostraron evidencia de deterioro en la fertilidad debido al tazobactam, o piperacilina/tazobactam al administrarse intraperitonealmente.

18. COMPATIBILIDADES E INCOMPATIBILIDADES

Las soluciones conocidas compatibles con Tazocin[®] con EDTA para la reconstitución son:

- ✓ Cloruro de sodio al 0,9% para inyección.
- ✓ Agua estéril para inyección.
- ✓ Dextrosa al 5%

La solución reconstituida de Tazocin[®] con EDTA puede diluirse hasta el volumen deseado (v.g. 50 ml a 150 ml) con una de las soluciones compatibles para uso intravenoso indicadas abajo:

- ✓ Cloruro de sodio al 0.9% para inyección
- ✓ Agua estéril para inyección
- ✓ Dextrosa al 5%
- ✓ Lactato de Ringer para inyección

El volumen máximo de agua estéril para inyección recomendado es de 50 ml por dosis

Cuando Tazocin[®] se administra concomitantemente con otro antibiótico (por ejemplo, aminoglucósidos), los medicamentos se deben administrar de manera separada. La mezcla de Tazocin[®] con un aminoglucósido *in vitro* puede resultar en inactivación sustancial del aminoglucósido.

. Sin embargo, se determinó que la amikacina y gentamicina son compatibles con Tazocin[®] *in vitro* en ciertos diluyentes y a ciertas concentraciones específicas (vea sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN),

Tazocin[®] no debe mezclarse con otros medicamentos en una jeringa o en el frasco de infusión ya que su compatibilidad no ha sido establecida.

Debido a su inestabilidad química, Tazocin[®] no se debe usar con soluciones que contengan bicarbonato de sodio.

Tazocin[®] no debe añadirse a hemoderivados o hidrolizados de albúmina.

ESTABILIDAD DESPUÉS DE LA RECONSTITUCIÓN

Las soluciones de TAZOCIN[®] después de la reconstitución en los viales farmacéuticos, se pueden usar hasta las 24 horas siguientes si se almacenan a 30 °C o hasta las 48 horas siguientes si son refrigeradas (2 °C-8 °C). Debe ser descartado cualquier remanente o solución no usada en este lapso..

Las soluciones de TAZOCIN® diluidas al volumen deseado (50 a 150 ml), luego de la reconstitución, han demostrado estabilidad química hasta por 24 horas si se almacenan a 30 °C o por una semana si se almacenan a temperaturas refrigeradas (2 °C-8 °C).

19. MANIPULACIÓN

Directrices para la reconstitución y dilución para utilización

Reconstituya cada vial con el volumen del solvente indicado en la siguiente tabla, usando uno de los diluyentes compatibles para la reconstitución. Agite hasta la disolución.

Con agitación constante, generalmente la reconstitución ocurre dentro de los 5 a 10 minutos.

Tamaño del vial (Tazocin®)	Volumen del diluyente a añadir por vial
4,50g	20 ml

20. ALMACENAMIENTO

Almacene el producto a temperatura no mayor a 30 °C.