



Documento Local de Producto

Título del Documento de Producto: Piperacilina sódica/tazobactam sódico
Fecha de CDS reemplazado: 02 de Noviembre de 2016
Fecha Efectiva: 13 de Septiembre de 2018
Versión CDS: 28.0

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL.

Tazocin®

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.

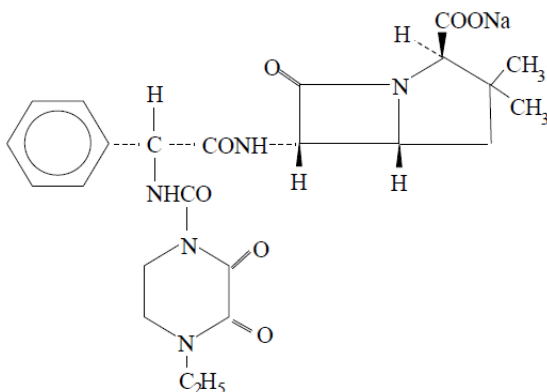
Piperacilina sódica/tazobactam sódico (INN).

Nombre químico.

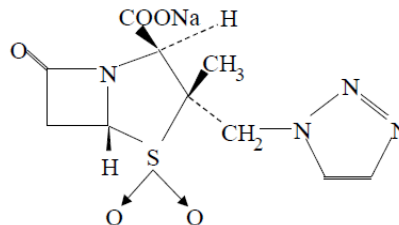
El nombre químico de piperacilina sódica es (2S, 5R, 6R)-6-[(R)-2-(4-etil-2,3-dioxo-1-piperacina-carboxamido)-2-fenilacetamido]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo [3.2.0] heptano-2-ácido carboxilato sódico.

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: $C_{23}H_{26}N_5NaO_7S$; tazobactam sódico: $C_{10}H_{11}N_4NaO_5S$

Peso molecular:

LLD_Col_CDSv28.0_13Sep2018_v1

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.

Clase farmacológica, clase terapéutica.

- Piperacilina sódica: antifecciosa, 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.

3. FORMA FARMACÉUTICA.

Polvo estéril liofilizado para solución para inyección o infusión.

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 (di hidrato) (EDTA) por vial.

Naturaleza y contenido del envase.

Viales.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS.

4.1 Indicaciones terapéuticas.

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.

- 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.

4.2 Posología y método de 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 (ver sección 6.3 Manipulación).

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 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[®].

4.3 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.

4.4 Advertencias especiales y precauciones para el uso.

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 4.10 Reacciones adversas). 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[®].

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 (ver sección 4.8 Uso geriátrico). 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.

Ver sección 4.2; posología y método de administración.

Deterioro renal.

Debido a su nefrotoxicidad potencial (ver sección 4.10. 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 4.2. Posología y método de administración, Administración en pacientes con deterioro renal).

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 mejora reversible 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 4.5, Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción.).

4.5 Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción.

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 de acción similar, se espera que el bloqueo neuromuscular producido por cualquiera de los relajantes musculares no despolarizantes pudiera prolongarse en presencia de la piperacilina.

Anticoagulantes.

Durante la administración simultánea de heparina, anticoagulantes orales y otros medicamentos que puedan afectar el sistema de coagulación sanguínea, incluida la función plaquetaria, se deben realizar con más frecuencia exámenes de coagulación apropiados y monitorearse regularmente (vea sección 4.4 advertencias especiales y precauciones para el uso, precauciones).

Metotrexato.

La piperacilina puede reducir la excreción de metotrexato, por lo tanto para evitar la toxicidad del medicamento debe 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, la piperacilina sola o con tazobactam no altera significativamente la farmacocinética de tobramicina. 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 4.4). 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 observado interacciones farmacocinéticas entre Tazocin[®] y vancomicina.

INTERFERENCIA CON PRUEBAS DE LABORATORIO Y OTROS EXÁMENES DIAGNÓSTICOS.

Como con otras penicilinas, la administración de Tazocin[®] puede provocar una reacción falso-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, que posteriormente no presentaron infección por *Aspergillus*. Se han informado reacciones cruzadas con polisacáridos no *Aspergílicos* y polifuranosas 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.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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.

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.

4.7 Uso pediátrico.

Ver Indicaciones terapéuticas, Posología y método de administración.

4.8 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.

4.9 Efectos en la capacidad para conducir y usar máquinas

No se han realizado estudios en relación al efecto en la capacidad de manejar o usar máquinas.

4.10 Reacciones Adversas

Tabla 1 - 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 cándida*		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			Delirio*
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 hepatobiliares					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 músculo esqueléticos			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
------------------------	--	---	--	--	--

*RAM 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.

4.11 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 (ver sección 5.3 Datos preclínicos de seguridad).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

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.

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 $\mu\text{g/ml}$ de tazobactam. Los valores de CIM obtenidas deben interpretarse de acuerdo a los criterios suministrados en la Tabla 2.

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 2.

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 2 CRITERIOS INTERPRETATIVOS DE SUSCEPTIBILIDAD DEL CLSI PARA LA PIPERACILINA/AZOBACTAM

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 3. 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 3: 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.

EUCAST también ha establecido puntos de corte clínicos para la piperacilina/tazobactam contra algunos organismos. Al igual que el CLSI, los criterios de susceptibilidad de CMI de EUCAST se basan en una concentración fija de 4 mg/L de tazobactam. Sin embargo, para la determinación de la zona de inhibición, los discos contienen 30 µg de piperacilina y 6 µg de tazobactam. El documento de fundamentos de EUCAST para piperacilina/tazobactam indica que los puntos de corte para *Pseudomonas aeruginosa* se aplican a dosis de 4 g, 4 veces al día, mientras que los puntos de corte para otros organismos se basan en 4 g, 3 veces al día.

Los puntos de corte de EUCAST para piperacilina/tazobactam se encuentran listados en la siguiente tabla:

Tabla 4: Criterios de interpretación de susceptibilidad de EUCAST para Piperacilina/Tazobactam

Patógeno	Concentración mínima inhibitoria (mg/L de Piperacilina) ^a		Zona de inhibición ^b de difusión en disco (mm Diámetro)	
	S	R	S	R
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤8	>16	≥20	<17
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤16	>16	≥19	<19
Anaerobios Gram-positivos	≤8	>16	-	-
Anaerobios Gram-negativos	≤8	>16	-	-
No relacionado con especies	≤4	>16	-	-

Fuentes:

EUCAST Clinical Breakpoint Tabla v. 2.0, 1 Enero, 2012. Piperacilina-tazobactam: Racional para los puntos de corte de EUCAST, version 1.0, 22 Noviembre 2010

S = Susceptible. R = Resistente.

^a las CMI's son determinadas usando una concentración fija de 4 mg/L de tazobactam y variando la concentración de piperacilina.

^b El criterio de interpretación de EUCAST se basa en discos que contienen 30 µg de piperacilina y 6 µg de tazobactam.

Según EUCAST, para especies sin puntos de corte de piperacilina/tazobactam, la susceptibilidad en estafilococos se infiere a partir de la susceptibilidad a la cefoxitina/oxacilina. Para los grupos A, B, C y G estreptococos y *Streptococcus pneumoniae*, la susceptibilidad se infiere a partir de la susceptibilidad de la bencilpenicilina. Para otros estreptococos, enterococos y *Haemophilus influenzae* β-lactamasa negativa, la susceptibilidad se infiere de la susceptibilidad a la amoxicilina-clavulanato. No hay puntos de corte de EUCAST para *Acinetobacter*. El documento de fundamentos de EUCAST para piperacilina / tazobactam indica que en la endocarditis causada por estreptococos que no sean los grupos A, B, C y G y *S. pneumoniae*, se deben consultar las guías nacionales o internacionales.

Los puntos de corte de susceptibilidad de los rangos de control de calidad de EUCAST se encuentran listados en la siguiente tabla:

Tabla 5: Rangos de Control de Calidad para Piperacilina/Tazobactam para ser usados en conjunto con el Criterio de Interpretación de Susceptibilidad de EUCAST

Cepa de Control de Calidad	Concentración Mínima Inhibitoria (mg/L de piperacilina)	Zona de Inhibición de la difusión de disco (mm Diámetro)
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	1-4	21-27
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	1-8	23-29

Fuente: Cepas recomendadas de EUCAST para control de calidad interno. Version 2.0, 1 de Enero de 2012.

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) 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.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas.Absorción.

Uso Intramuscular únicamente.

Piperacilina y tazobactam son bien absorbidos cuando son administrados vía intramuscular, con una biodisponibilidad absoluta del 71% de piperacilina y 84% de tazobactam.

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 des-etil 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.

5.3 Datos preclínicos de seguridad.

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 inglés]). 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.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 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 (ver sección posología y método de 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.

6.2 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).

6.3 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

6.4 Almacenamiento.

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