



**TAZOCIN\* 4,5g**  
(Piperacilina Sódica/Tazobactam Sódico)  
**Polvo para Solución para Perfusión**

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes a la droga y mantener la efectividad de TAZOCIN Polvo para Solución para Perfusión y de otros fármacos antibacterianos, TAZOCIN debería ser usado sólo en el tratamiento o prevención de infecciones en las que se ha probado, o de las que se tiene una gran sospecha que sean causadas por bacterias.

### **1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO**

TAZOCIN 4.5g Polvo para Solución para Perfusión

### **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada vial de TAZOCIN 4.5 g contiene:

Piperacilina sódica equivalente a 4000 mg de piperacilina monohidratada\*

Tazobactam sódico equivalente a 500 mg de tazobactam\*

\*Como ácido anhidro libre, presente en el producto terminado final como sal sódica.

*Excipiente(s)*

Para obtener una lista completa de excipientes, ver sección 14.1

### **3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Intravenosa.

### **4. FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo para Solución para Perfusión

### **5. INDICACIONES Y USOS**

TAZOCIN es una combinación del producto que consiste en una clase de antibacteriano penicilínico, piperacilina, y un inhibidor  $\beta$ -lactámico, tazobactam, indicado para el tratamiento de pacientes con infecciones moderadas a severas causadas por cepas sensibles de bacterias específicas en las condiciones que se enumeran a continuación.

#### **5.1 Infecciones Intra-abdominales**

Apendicitis (complicado por ruptura o absceso) y peritonitis causada por cepas de *Escherichia coli* productoras de  $\beta$ -lactamasa o los siguientes miembros del grupo *Bacteroides fragilis*: *B. fragilis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, o *B. vulgatus*. Los miembros individuales de este grupo fueron estudiados en menos de 10 casos.

#### **5.2 Infecciones de la piel y de la estructura de la piel**

Infecciones de piel y estructuras de la piel, no-complicadas y complicadas, incluyendo celulitis, abscesos cutáneos e infecciones isquémicas/pie diabético causadas por cepas de *Staphylococcus aureus* productores de  $\beta$ -lactamasa.

#### **5.3 Infecciones Pélvicas Femeninas**

Endometritis post-parto y enfermedad inflamatoria pélvica causada por cepas de *Escherichia coli*, productores de  $\beta$ -lactamasa.

#### 5.4 Neumonía Adquirida en la Comunidad

Neumonía adquirida en la comunidad (de gravedad moderada solamente) causada por cepas de *Haemophilus influenzae* productores de  $\beta$ -lactamasa.

#### 5.5 Neumonía Nosocomial

Neumonía nosocomial (moderada a severa) causada por cepas de *Staphylococcus aureus* productoras de  $\beta$ -lactamasa y por *Acinetobacter baumannii*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, y *Pseudomonas aeruginosa* susceptibles a piperacilina/tazobactam (la neumonía nosocomial causada por *P. aeruginosa* debería ser tratada en combinación con un aminoglucósido) [ver Dosis y Administración (6)]

#### 5.6 Uso

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes a la droga y mantener la efectividad de TAZOCIN y de otras drogas antibacterianas, TAZOCIN debe ser utilizado sólo para tratar o prevenir las infecciones, que se ha comprobado o que se sospecha fuertemente que es causada por bacterias. Cuando la información de susceptibilidad y cultivo estén disponibles, debe considerarse en la selección o modificación de la terapia antibacteriana. En ausencia de tales datos, la epidemiología local y patrones de susceptibilidad pueden contribuir en la selección empírica de la terapia.

### 6. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

TAZOCIN debe ser administrado mediante infusión intravenosa en un periodo de 30 minutos.

#### 6.1 Pacientes Adultos

La dosis diaria total usual de TAZOCIN para adultos es de 3.375 g cada 6 horas con un total de 13.5 g (12.0 g de piperacilina/1.5 g de tazobactam). La duración usual de tratamiento de TAZOCIN es de 7 a 10 días.

TAZOCIN debe ser administrado mediante infusión intravenosa en un periodo de 30 minutos.

#### 6.2 Neumonía Nosocomial

El tratamiento presuntivo inicial de los pacientes con neumonía nosocomial debe empezar con TAZOCIN a dosis de 4.5 g cada seis horas más un aminoglucósido, con un total de 18.0 g (16.0 de piperacilina/2.0 g de tazobactam). La duración recomendada del tratamiento de TAZOCIN para neumonía nosocomial es de 7 a 14 días. El tratamiento con el aminoglucósido deberá continuarse en pacientes de los que se aísla *P. aeruginosa*.

#### 6.3 Falla Renal

En pacientes con falla renal (aclaramiento de creatinina  $\leq 40$  mL/min) y pacientes en diálisis (hemodiálisis y Diálisis Peritoneal Continuo Ambulatorio, CAPD), la dosis intravenosa de TAZOCIN debe ser reducida de acuerdo al grado de deterioro actual en la función renal. Las dosis diarias recomendadas de TAZOCIN para pacientes con insuficiencia renal son las siguientes:

<b>Función renal (aclaramiento de creatinina, mL/min)</b>	<b>Todas las indicaciones (excepto neumonía hospitalaria)</b>	<b>Neumonía hospitalaria</b>
>40 mL/min	3.375 cada 6 h	4.5 cada 6 h
20-40 mL/min*	2.25 cada 6 h	3.375 cada 6 h
<20 mL/min*	2.25 cada 8 h	2.25 cada 6 h
Hemodiálisis**	2.25 cada 12 h	2.25 cada 8 h
CAPD	2.25 cada 12 h	2.25 cada 8 h

\* El aclaramiento de creatinina para pacientes que no reciben hemodiálisis  
\*\* 0.75 g (0.67 g piperacilina/0.08 g tazobactam) debe ser administrado luego de cada sesión de hemodiálisis en los días de hemodiálisis.

Para pacientes en hemodiálisis, la dosis máxima es de 2.25 g cada doce horas para todas las indicaciones distintas a la neumonía nosocomial y de 2.25 g cada ocho horas para la neumonía nosocomial. Debido a que la hemodiálisis elimina el 30% a 40% de la dosis administrada, una dosis adicional de 0.75 g de TAZOCIN (0.67 g piperacilina/0.08 g tazobactam) deberá ser administrada luego de cada periodo de diálisis en los días de hemodiálisis. No es necesario dar dosis adicional de TAZOCIN en pacientes CAPD.

#### **6.4 Pacientes pediátricos**

Para niños con apendicitis y/o peritonitis de 9 meses de edad o mayores, que pesen hasta 40 kg, y con función renal normal, la dosis de TAZOCIN recomendada es de 100 mg de piperacilina/12.5 mg de tazobactam por kilogramo de peso corporal, cada 8 horas. Para pacientes pediátricos entre 2 meses y 9 meses de edad, la dosis de TAZOCIN recomendada basada en modelo farmacocinético, es de 80 mg de piperacilina/10 mg de tazobactam por kilogramo de peso corporal, cada 8 horas [*ver Uso en poblaciones específicas (11.3) y Farmacología Clínica (13.3)*].

Los pacientes pediátricos que pesen más de 40 kg y con función renal normal, deben recibir la dosis del adulto.

No se ha determinado la forma de ajustar la dosis de TAZOCIN en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

#### **6.5 Reconstitución y dilución de las formulaciones de polvo**

##### **Viales de dosis única**

Reconstituir TAZOCIN vial con un diluyente de reconstitución compatible de la lista provista a continuación.

TAZOCIN 4.5 g debe ser reconstituido con 20 mL. Agitar hasta que se disuelva.

##### Diluyentes de reconstituciones compatibles para Viales de dosis única

0.9% de cloruro de sodio para inyección

Agua estéril para inyección

Dextrosa al 5%

Solución salina bacteriostática con Parabeno

Agua bacteriostática con Parabeno

Solución salina bacteriostática con alcohol bencílico

Agua bacteriostática con alcohol bencílico

La solución reconstituida de TAZOCIN para viales de dosis única debe de diluirse (volumen recomendado por dosis de 50 mL a 150 mL) en una solución intravenosa compatible listada a continuación. Administrar mediante infusión durante un periodo de al menos 30 minutos. Durante la infusión, es deseable descontinuar la solución de infusión primaria.

##### Soluciones intravenosas compatibles para viales de dosis única

Cloruro de sodio al 0.9% para inyección

Agua estéril para inyección †

Dextrano al 6% en solución salina

Dextrosa al 5%

Solución Lactato de Ringer (compatible **sólo** con TAZOCIN reformulado conteniendo EDTA y es compatible con la coadministración en el sitio Y)

†El volumen recomendado máximo por dosis de agua estéril para inyección es 50 mL.

TAZOCIN no deberá mezclarse con otros fármacos en una jeringa o en una botella de infusión, debido a que la compatibilidad no ha sido establecida.

TAZOCIN no es químicamente estable en soluciones que contengan sólo bicarbonato de sodio y soluciones que alteren significativamente el pH.

TAZOCIN no deberá ser añadido a productos sanguíneos o hidrolizados de albúmina. Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar material particulado o decoloración antes de la administración, siempre y cuando la solución y el envase lo permitan.

Estabilidad de las formulaciones de TAZOCIN en Polvo después de la reconstitución

Los viales de dosis únicas de TAZOCIN son estables en envases de vidrio y plástico (jeringas, bolsas I.V. y tubos de plástico) cuando son usadas con diluyentes compatibles. Descartar cualquier porción no utilizada luego de 24 horas en caso haya sido conservado a temperatura ambiente controlada de 15°C a 30°C, o luego de 48 horas almacenado a temperatura refrigerada (2°C a 8°C).

Los viales de dosis únicas deben ser usados inmediatamente después de la reconstitución. Descartar cualquier porción no utilizada luego de 24 horas de ser almacenado a temperatura ambiente (15°C a 30°C), o luego de 48 horas almacenado a temperatura refrigerada (2°C a 8°C). Los viales no deben congelarse luego de la reconstitución.

Los estudios de estabilidad en las bolsas I.V. han demostrado estabilidad química (potencia, pH de la solución reconstituida y claridad de la solución) por hasta 24 horas a temperatura ambiente (15°C a 30°C) y hasta de una semana a temperatura de refrigeración. El TAZOCIN no contiene conservantes. Deberán usarse consideraciones apropiadas de técnica aséptica.

TAZOCIN reconstituida a partir de viales de dosis única se puede utilizar en bombas de infusión intravenosa ambulatorio. La estabilidad del TAZOCIN en una bomba de infusión intravenosa ambulatoria ha sido demostrada por un periodo de 12 horas a temperatura ambiente (15°C a 30°C). Cada dosis fue reconstituida y diluida a un volumen de 37.5 mL o 25 mL. La solución de la dosis de suministros de un día fue transferida asépticamente a un reservorio de medicación (bolsas I.V o cartuchos). El reservorio fue adecuado a una bomba de infusión intravenosa ambulatoria pre-programada de acuerdo a las instrucciones del fabricante. La estabilidad del TAZOCIN no es afectada al ser administrado usando una bomba de infusión intravenosa ambulatoria.

### 6.6 Compatibilidad con Aminoglucósidos

Debido a la inactivación *in vitro* de los aminoglucósidos por piperacilina, TAZOCIN y los aminoglucósidos son recomendables para la administración por separado. TAZOCIN y los aminoglucósidos deben ser reconstituidos, diluidos y administrados por separado, cuando la terapia concomitante con aminoglucósidos es indicada [ver *Interacciones Medicamentosas (10.1)*].

En circunstancias en las que es necesaria la co-administración a través del sitio Y, las formulaciones de TAZOCIN que contienen EDTA son compatibles para la coadministración simultánea a través de la infusión del sitio Y sólo con los siguientes aminoglucósidos bajo las siguientes condiciones:

**TABLA 2: Compatibilidad con Aminoglucósidos**

Aminoglucósido	Dosis de TAZOCIN (gramos)	Volumen del diluyente del TAZOCIN <sup>a</sup> (mL)	Rango de concentración del Aminoglucósido <sup>b</sup> (mg/mL)	Diluyentes aceptables
Amikacina	2.25 3.375 4.5	50 100 150	1.75 - 7.5	0.9% de cloruro de sodio o 5% de dextrosa

Gentamicina	2.25	50	0.7 - 3.32	0.9% de cloruro de sodio o 5% de dextrosa
	3.375	100		
	4.5	150		

<sup>a</sup> Volúmenes de diluyente se aplica solo para viales de dosis única.

<sup>b</sup> Los rangos de concentración en la Tabla 2 están basados en la administración del aminoglucósido en dosis divididas (10-15 mg/kg/día en dos dosis diarias para amikacina y 3-5 mg/kg/día en tres dosis diarias para gentamicina). No ha sido evaluada la administración de amikacina o gentamicina, en una dosis diaria única o en dosis mayores a las declaradas anteriormente vía el sitio Y, con TAZOCIN conteniendo EDTA. Ver el inserto en el empaque de cada aminoglucósido para instrucciones completas de Dosis y Administración.

Sólo la concentración y diluyentes para la amikacina o gentamicina con las posologías de TAZOCIN enumeradas anteriormente se han establecido como compatible para la coadministración mediante infusión vía Y. La coadministración simultánea a través de la infusión vía el sitio Y de cualquier manera que no sea de la lista anterior puede resultar en la inactivación del aminoglucósido por TAZOCIN.

TAZOCIN no es compatible con tobramicina para la coadministración simultánea a través de la infusión vía el sitio Y. La compatibilidad de TAZOCIN con otros aminoglucósidos no se ha establecido.

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar material particulado y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

## 7. CONTRAINDICACIONES

TAZOCIN está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a cualquiera de las penicilinas, cefalosporinas o inhibidores de  $\beta$ -lactamasa.

## 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 8.1 Reacciones adversas de Hipersensibilidad

Se han informado reacciones de hipersensibilidad (anafiláctica/anafilactoide) graves y ocasionalmente fatales (incluido el shock) en pacientes que reciben terapia con TAZOCIN. Es más probable que estas reacciones se produzcan en personas con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina, cefalosporina o hipersensibilidad a carbapenem o con antecedente de sensibilidad a múltiples alérgenos. Antes de iniciar la terapia con TAZOCIN, se debe realizar una investigación minuciosa en relación a las reacciones de hipersensibilidad previas. Si se produce una reacción alérgica, se debe interrumpir la administración de TAZOCIN e instituir la terapia adecuada.

### 8.2 Reacciones adversas Cutáneas Severas

TAZOCIN puede causar reacciones adversas severas en la piel, tales como el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos, y pustulosis exantemática generalizada aguda. Si los pacientes desarrollan una erupción en la piel se los debe monitorear atentamente y se debe interrumpir el tratamiento con TAZOCIN si las lesiones evolucionan.

### 8.3 Reacciones adversas Hematológicas

Se han presentado manifestaciones de sangrado en algunos pacientes que recibieron medicamentos  $\beta$ -lactámicos, incluida la piperacilina. A veces, se han asociado estas reacciones con las anomalías de la prueba de coagulación, tales como tiempo de coagulación, agregación plaquetaria y tiempo de protrombina, y es más probable que se presenten en pacientes con insuficiencia renal. Si se producen manifestaciones de sangrado, se debe interrumpir la administración de TAZOCIN e instituir la terapia adecuada.

La leucopenia/neutropenia asociada a la administración de TAZOCIN parece ser reversible y está asociada frecuentemente a la administración prolongada.

Se debe realizar una evaluación periódica de la función hematopoyética, especialmente con la terapia prolongada, es decir  $\geq 21$  días [ver *Reacciones Adversas (9.1)*].

#### **8.4 Reacciones adversas en el Sistema Nervioso Central**

Al igual que con otras penicilinas, los pacientes pueden experimentar excitabilidad neuromuscular o convulsiones si se administran dosis más elevadas que las recomendadas de forma intravenosa (particularmente en presencia de insuficiencia renal).

#### **8.5 Nefrotoxicidad en pacientes críticamente enfermos**

En un ensayo controlado aleatorio, multicéntrico, en pacientes críticamente enfermos, se encontró que el uso de TAZOCIN era un factor de riesgo independiente a la insuficiencia renal y fue asociado con la recuperación tardía de la función renal en comparación con otros fármacos antibacterianos de beta-lactámicos [ver *Reacciones Adversas (9.1)*]. Sobre la base de este estudio, opciones alternativas de tratamiento deben ser consideradas en la población críticamente enferma. Si las opciones alternativas de tratamiento son inadecuadas o no están disponibles, monitoree la función renal durante el tratamiento con TAZOCIN [ver *Dosis y Administración (6.3)*]

El uso combinado de piperacilina/tazobactam y vancomicina puede estar asociado con una mayor incidencia de falla renal aguda [ver *Interacciones Medicamentosas (10.3)*].

#### **8.6 Efectos de Electrolitos**

TAZOCIN contiene un total de 2,84 mEq (65 mg) de Na<sup>+</sup> (sodio) por gramo de piperacilina en la combinación del producto. Esto debe considerarse cuando se trata con pacientes que requieren ingesta de sal restringida. Se deben realizar las determinaciones periódicas de electrolito en pacientes con reservas bajas de potasio, y debe tenerse en cuenta la posibilidad de hipocalcemia en pacientes que tienen reservas de potasio potencialmente bajas y que están recibiendo terapia citotóxica o diuréticos.

#### **8.7 Diarrea Asociada con *Clostridium difficile***

Se ha informado de diarrea asociada con *Clostridium difficile* (DACD) con la administración de casi todos los agentes antibacterianos, incluido TAZOCIN, y la severidad puede oscilar entre una diarrea leve y una colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo que lleva a un sobre crecimiento de *C. difficile*.

*C. difficile* produce las toxinas A y B, las que contribuyen al desarrollo de DACD. La hipertoxina que produce cepas de *C. difficile* causa una mayor morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser resistentes a la terapia antimicrobiana y pueden requerir una colectomía. Se debe considerar DACD en todos los pacientes que presenten diarrea después del consumo de medicamentos antibacterianos. Se necesita contar con una historia clínica minuciosa, ya que se ha informado la aparición de DACD más de dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Si existen sospechas de o se confirma la DACD, el consumo del medicamento antibacteriano en curso no dirigido contra la *C. difficile* puede necesitar ser discontinuado. Se debe instituir el manejo de líquidos y electrolitos adecuado, suplementación proteica, tratamiento antibacteriano de *C. difficile* y evaluación quirúrgica según indicación clínica.

#### **8.8 Desarrollo de bacteria resistente al medicamento**

Es poco probable que la prescripción de TAZOCIN en ausencia de una infección bacteriana probada o fuertemente sospechada proporcione beneficio al paciente y aumenta el riesgo de desarrollo de bacterias resistentes al medicamento.

## 9. REACCIONES ADVERSAS

### 9.1 Experiencia de los Ensayos Clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diferentes, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con los índices obtenidos en los ensayos clínicos de otro medicamento y quizá no reflejen los índices observados en la práctica.

Durante las investigaciones clínicas iniciales, 2621 pacientes de todo el mundo fueron tratados con TAZOCIN en ensayos de fase 3. En los ensayos clínicos de monoterapia clave de América el Norte (n=830 pacientes), el 90% de los eventos adversos informados fueron de gravedad leve a moderada y de naturaleza transitoria. Sin embargo, en el 3,2% de los pacientes tratados en todo el mundo, TAZOCIN fue discontinuado debido a los eventos adversos, principalmente los que involucraban a la piel (1,3%), que incluyen la erupción y el prurito, al sistema gastrointestinal (0,9%), que incluyen diarrea, náuseas y vómitos, y las reacciones alérgicas (0,5%).

**Tabla 3: Reacciones Adversas Observadas en Ensayos Clínicos de Monoterapia con TAZOCIN**

---

#### Clasificación del Sistema de Órganos

Reacción adversa

---

#### Trastornos Gastrointestinales

- Diarrea (11,3%)
- Estreñimiento (7,7%)
- Náuseas (6,9%)
- Vómitos (3,3%)
- Dispepsia (3,3%)
- Dolor abdominal (1,3%)

#### Trastornos Generales y Afecciones en el lugar de Administración

- Fiebre (2,4%)
- Reacción en el lugar de la inyección ( $\leq 1\%$ )
- Escalofríos intensos ( $\leq 1\%$ )

#### Trastornos del Sistema Inmune

- Anafilaxia ( $\leq 1\%$ )

#### Infecciones e Infestaciones

- Candidiasis (1,6%)
- Colitis pseudomembranosa ( $\leq 1\%$ )

#### Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición

- Hipoglucemia ( $\leq 1\%$ )

#### Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo

- Mialgia ( $\leq 1\%$ )
- Artralgia ( $\leq 1\%$ )

#### Trastornos del Sistema Nervioso

- Dolor de cabeza (7,7%)

#### Trastornos Psiquiátricos

**Tabla 3: Reacciones Adversas Observadas en Ensayos Clínicos de Monoterapia con TAZOCIN**

Clasificación del Sistema de Órganos
Reacción adversa
Insomnio (6,6%)
<b>Trastornos de la Piel y Tejidos Subcutáneos</b>
Erupción (4,2%, que incluye erupción maculopapular, bullosa y urticaria)
Prurito (3,1%)
Púrpura ( $\leq 1\%$ )
<b>Trastornos Vasculares</b>
Flebitis (1,3%)
Tromboflebitis ( $\leq 1\%$ )
Hipotensión ( $\leq 1\%$ )
Rubefacción ( $\leq 1\%$ )
<b>Trastornos respiratorios, torácico y mediastino</b>
Epistaxis ( $\leq 1\%$ )

Ensayos de neumonía hospitalaria

Se realizaron dos ensayos de infecciones en vías respiratorias bajas nosocomiales. En un estudio, se trataron 222 pacientes con TAZOCIN en un régimen de dosis de 4,5 g cada 6 horas en combinación con un aminoglucósido y se trataron 215 pacientes con imipenem/cilastatina (500 mg/500 mg cada 6 horas) en combinación con un aminoglucósido. En este ensayo, se informaron eventos adversos surgidos durante el tratamiento en 402 pacientes, 204 (91,9%) en el grupo de piperacilina/tazobactam y 198 (92,1%) en el grupo de imipenem/cilastatina. Veinticinco pacientes (11,0%) en el grupo de piperacilina/tazobactam y 14 (6,5%) en el grupo imipenem/cilastatina ( $p > 0,05$ ) suspendieron el tratamiento debido a un eventos adverso.

El segundo ensayo utilizó un régimen de dosificación de 3,375 g suministrado cada 4 horas con un aminoglucósido.

**Tabla 4: Reacciones Adversas Observadas en Ensayos Clínicos con TAZOCIN más Aminoglucósido<sup>a</sup>**

Clasificación del Sistema de Órganos
Reacción adversa
<b>Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático</b>
Trombocitemia (1,4%)
Anemia ( $\leq 1\%$ )
Trombocitopenia ( $\leq 1\%$ )
Eosinofilia ( $\leq 1\%$ )
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>
Diarrea (20%)
Estreñimiento (8,4%)
Náuseas (5,8%)
Vómitos (2,7%)
Dispepsia (1,9%)
Dolor abdominal (1,8%)
Estomatitis ( $\leq 1\%$ )
<b>Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración</b>
Fiebre (3,2%)
Reacción en el lugar de la inyección ( $\leq 1\%$ )



**Tabla 4: Reacciones Adversas Observadas en Ensayos Clínicos con TAZOCIN más Aminoglucósido<sup>a</sup>**

<b>Clasificación del Sistema de Órganos</b>
Reacción adversa
<b>Infecciones e Infestaciones</b>
Candidiasis oral (3,9%)
Candidiasis (1,8%)
<b>Investigaciones</b>
Aumento de BUN (1,8%)
Elevación de la creatinina en sangre (1,8%)
Prueba de función hepática anormal (1,4%)
Aumento de la fosfatasa alcalina ( $\leq 1\%$ )
Aumento de aspartato aminotransferasa ( $\leq 1\%$ )
Aumento de alanina aminotransferasa ( $\leq 1\%$ )
<b>Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición</b>
Hipoglucemia ( $\leq 1\%$ )
Hipocalemia ( $\leq 1\%$ )
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>
Dolor de cabeza (4,5%)
<b>Trastornos Psiquiátricos</b>
Insomnio (4,5%)
<b>Trastornos Renales y Urinarios</b>
Insuficiencia renal ( $< 1\%$ )
<b>Trastornos de la Piel y Tejidos Subcutáneos</b>
Erupción (3,9%)
Prurito (3,2%)
<b>Trastornos Vasculares</b>
Tromboflebitis (1,3%)
Hipotensión (1,3%)

<sup>a</sup> Para las reacciones adversas al medicamento que aparecieron en ambos estudios se presenta la mayor frecuencia.

Otros ensayos: Nefrotoxicidad

En un ensayo aleatorio, multicéntrico y controlado en 1200 pacientes críticamente enfermos, se encontró que la piperacilina/tazobactam era un factor de riesgo de insuficiencia renal (odds ratio 1,7, IC 95% 1,18 a 2,43) y fue asociado con la recuperación tardía de la función renal en comparación con otros fármacos antibacterianos beta-lactámicos. [Ver *Advertencias y Precauciones (8.5)*].

Pacientes pediátricos

Los estudios de TAZOCIN en pacientes pediátricos señalan un perfil de seguridad similar al observado en adultos. En un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, comparativo, abierto, de pacientes pediátricos con infecciones intra-abdominales graves (incluyendo apendicitis y/o peritonitis), se trataron 273 pacientes con TAZOCIN (112,5 mg/kg cada 8 horas) y se trataron 269 pacientes con cefotaxima (50 mg/kg) más metronidazol (7,5 mg/kg) cada 8 horas. En este ensayo, se informaron eventos adversos surgidos durante el tratamiento en 146 pacientes, 73 (26,7%) en el grupo de TAZOCIN y 73 (27,1%) en el grupo de cefotaxima/metronidazol. Seis pacientes (2,2%) en el grupo de TAZOCIN y 5 pacientes (1,9%) en el grupo de cefotaxima/metronidazol suspendieron el tratamiento debido al evento adverso.

Eventos adversos de laboratorio (Observados durante los ensayos clínicos)

De los ensayos informados, incluyendo aquel de infecciones de las vías respiratorias bajas nosocomiales donde se utilizó una dosis más alta de TAZOCIN en combinación con un aminoglucósido, los cambios en los parámetros de laboratorio incluyen:

*Hematológico:* disminuciones en la hemoglobina y el hematocrito, trombocitopenia, aumentos en el recuento plaquetario, eosinofilia, leucopenia, neutropenia. Estos pacientes fueron retirados de la terapia, algunos presentaban síntomas sistémicos (es decir, fiebre, escalofríos intensos, escalofríos).

*Coagulación:* prueba de Coombs directa positiva, tiempo de protrombina prolongado, tiempo parcial de tromboplastina prolongado

*Hepático:* elevaciones de AST transitorias (SGOT), ALT (SGPT), fosfatasa alcalina, bilirrubina

*Renal:* aumento de creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre

Los eventos adicionales de laboratorio incluyen anomalías en los electrolitos (por ejemplo, aumento y disminución en el sodio, potasio y calcio), hiperglucemia, disminuciones en la proteína total o albúmina, disminución de la glucosa en sangre, aumento de la gamma-glutamyltransferasa, hipocalcemia y tiempo de sangrado prolongado.

## **9.2 Experiencia Post-comercialización**

Además de las reacciones adversas al medicamento identificadas en los ensayos clínicos en la Tabla 3 y Tabla 4, se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el consumo de TAZOCIN posterior a su aprobación. Como estas reacciones son informadas de manera voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable la frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

*Hepatobiliar:* hepatitis, ictericia

*Hematológico:* anemia hemolítica, agranulocitosis, pancitopenia

*Inmune:* reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas/anafilactoides (incluido el shock)

*Renal:* nefritis intersticial

*Respiratorio:* neumonía eosinofílica

*Piel y Apéndices:* eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEAG), dermatitis exfoliativa.

## **9.3 Experiencia Adicional con Piperacilina**

Se han informado también las siguientes reacciones adversas para piperacilina para inyección:

*Esquelético:* relajación muscular prolongada [ver *Interacciones medicamentosas (10.5)*].

La experiencia post-comercialización de TAZOCIN en pacientes pediátricos señalan un perfil de seguridad similar al observado en adultos.

## **10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

### **10.1 Aminoglucósidos**

La piperacilina puede inactivar los aminoglucósidos mediante la conversión a amidas microbiológicamente inertes.

Inactivación *in vivo*:

Cuando se administran aminoglucósidos en combinación con la piperacilina a pacientes con enfermedad renal en etapa terminal que requieren hemodiálisis, las concentraciones de los aminoglucósidos (especialmente la tobramicina) podrían reducirse significativamente y deberá ser monitoreado.

Se ha mostrado que la administración secuencial de TAZOCIN y tobramicina a pacientes, ya sea con función renal normal y deterioro renal de gravedad leve a moderada, disminuye modestamente las concentraciones séricas de tobramicina pero no se considera necesariamente ajustar la dosis.

Inactivación *in vitro*:

Debido a la inactivación *in vitro* de los aminoglucósidos por piperacilina, TAZOCIN y los aminoglucósidos son recomendables para la administración por separado. TAZOCIN y los aminoglucósidos deben reconstituirse, diluirse, y administrarse por separado, cuando está indicado el tratamiento concomitante con aminoglucósidos. TAZOCIN, que contiene EDTA, es compatible con amikacina y gentamicina para infusión simultánea en el sitio Y en ciertos diluyentes y en concentraciones específicas. TAZOCIN no es compatible con tobramicina para la infusión simultánea en el sitio Y [*ver Dosis y Administración (6.7)*].

### **10.2 Probenecid**

La administración concomitante de Probenecid con TAZOCIN prolonga la vida media de la piperacilina en un 21% y del tazobactam en un 71% por que probenecid inhibe la secreción renal tubular de piperacilina y tazobactam. Probenecid no debería ser coadministrado con TAZOCIN a menos que el beneficio supere el riesgo.

### **10.3 Vancomicina**

Estudios han detectado una mayor incidencia de daño renal agudo en pacientes a los que se administró concomitantemente piperacilina/tazobactam y vancomicina en comparación con vancomicina sola [*ver Administración y Precauciones (8.5)*].

Controlar la función renal en pacientes administrados de forma concomitante con piperacilina/tazobactam y vancomicina

No se observaron interacciones farmacocinéticas entre piperacilina/tazobactam y vancomicina.

### **10.4 Anticoagulantes**

Los parámetros de coagulación deben ser probados con más frecuencia y monitoreados de forma regular durante la administración simultánea de dosis altas de heparina, anticoagulantes orales u otros medicamentos que puedan afectar el sistema de coagulación de la sangre o la función de trombocitos [*ver Advertencias y Precauciones (8.3)*].

### **10.5 Vecuronio**

Piperacilina cuando se utilizan concomitantemente con vecuronio ha sido implicado en la prolongación del bloqueo neuromuscular del vecuronio. TAZOCIN podría producir el mismo fenómeno si se administra junto con 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 piperacilina. Monitorear las reacciones adversas relacionadas con el bloqueo neuromuscular (ver el inserto para el bromuro de vecuronio).

## 10.6 Metotrexato

Hay datos limitados que sugieren que la co-administración de metotrexato y piperacilina podría reducir el aclaramiento del metotrexato debido a una competencia para la secreción renal. El impacto del tazobactam en la eliminación de metotrexato no ha sido evaluado. En caso sea necesaria una terapia concurrente, las concentraciones séricas de metotrexato, así como los signos y síntomas de la toxicidad por metotrexato, deberá ser monitoreada frecuentemente.

## 10.7 Efectos sobre Pruebas de Laboratorio

Hubo informes de resultados positivos de la prueba utilizando la prueba de los Laboratorios Bio-Rad de Platelia Aspergillus EIA en pacientes que recibieron inyección de piperacilina/tazobactam que posteriormente resultaron ser libres de la infección por Aspergillus. Se han informado reacciones cruzadas con polisacáridos no Aspergillus y polifuranos con la prueba de los Laboratorios Bio-Rad de Platelia Aspergillus EIA. Por lo tanto, los resultados positivos de las pruebas en pacientes que recibieron piperacilina/tazobactam deben interpretarse con prudencia y confirmarse por otros métodos de diagnóstico.

Al igual que con otras penicilinas, la administración de TAZOCIN puede resultar en una reacción falso-positivo para la glucosa en la orina utilizando un método de reducción de cobre (CLINITEST®). Se recomienda utilizar las pruebas de glucosa que están basadas en las reacciones de la glucosa oxidasa enzimática.

## 11. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 11.1 Embarazo

Resumen del riesgo

La piperacilina y el tazobactam atraviesan la placenta en humanos. Sin embargo, hay datos insuficientes con piperacilina y/o tazobactam en mujeres embarazadas para informar un riesgo asociado a fármacos para defectos congénitos y abortos espontáneos. No se observaron anomalías estructurales fetales en ratas o ratones cuando la piperacilina/tazobactam fue administrada por vía intravenosa durante la organogénesis a dosis de 1 a 2 veces y 2 a 3 veces la dosis humana de piperacilina y tazobactam, respectivamente, en función de la superficie corporal ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Sin embargo, se observó fetotoxicidad en presencia de toxicidad materna en estudios de toxicidad del desarrollo y peri/postnatal realizados en ratas (administración intraperitoneal antes del apareamiento y durante toda la gestación o desde la gestación del día 17 hasta el día 21 de lactancia) a dosis inferiores que la dosis máxima diaria recomendada basada en el área de la superficie corporal ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) [ver *Datos*].

Se desconoce el riesgo de antecedentes de defectos congénitos y abortos espontáneos para la población indicada. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo de antecedentes de defectos congénitos y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4% y del 15-20%, respectivamente.

### Datos

#### *Datos de animales*

En estudios de desarrollo embrionario-fetal en ratones y ratas, los animales preñados recibieron dosis intravenosas de piperacilina/tazobactam hasta 3000/750  $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$  durante el periodo de organogénesis. No hubo evidencia de teratogenicidad hasta la dosis más alta evaluada, que es 1 a 2 veces y 2 a 3 veces la dosis humana de piperacilina y tazobactam, en ratones y ratas respectivamente, en base a la superficie corporal ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Los pesos corporales fetales se redujeron en ratas a dosis tóxicas para la madre iguales o superiores a 500/62,5  $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ , representando mínimamente 0,4 veces la dosis humana de piperacilina y tazobactam sobre la base de la superficie corporal ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ).

Un estudio de fertilidad y reproducción general en ratas utilizando la administración intraperitoneal de

tazobactam o la combinación de piperacilina/tazobactam antes del apareamiento y hasta el final de la gestación, informó una disminución en el tamaño de la camada en presencia de toxicidad materna a 640 mg/kg/día de tazobactam (4 veces la dosis humana de tazobactam basada en el área de la superficie corporal), y una disminución del tamaño de la camada y un aumento en los fetos con retrasos de osificación y variaciones de costillas, simultáneamente con toxicidad materna a  $\geq 640/160$  mg/kg/día piperacilina/tazobactam (0,5 veces y 1 vez la dosis humana de piperacilina y tazobactam, respectivamente, en base al área de la superficie corporal).

El desarrollo peri/postnatal en ratas se vio afectado por la reducción del peso de los cachorros, el aumento de los mortinatos y el aumento de la mortalidad de los cachorros simultáneamente con la toxicidad materna tras la administración intraperitoneal de tazobactam solo a dosis  $\geq 320$  mg/kg/día (2 veces la dosis humana basado en la superficie de área) o de la combinación de piperacilina/tazobactam a dosis  $\geq 640/160$  mg/kg/día (0,5 veces y 1 vez la dosis humana de piperacilina y tazobactam, respectivamente, en función de la superficie corporal) desde la gestación del día 17 hasta el día 21 de lactancia .

## 11.2 Lactancia

### Resumen del riesgo

La piperacilina es excretada en la leche humana; las concentraciones de tazobactam en leche humana no han sido estudiadas. No se dispone de información sobre los efectos de la piperacilina y del tazobactam sobre el niño en lactancia ni sobre la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre por TAZOCIN y cualquier efecto adverso potencial sobre el niño en lactancia por TAZOCIN o de la condición materna subyacente.

## 11.3 Uso Pediátrico

El uso de TAZOCIN en pacientes pediátricos de 2 meses de edad o mayores, con apendicitis y/o peritonitis está respaldado por evidencias de estudios bien controlados y de estudios farmacocinéticos en adultos y en pacientes pediátricos. Esto incluye un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, comparativo, abierto con 542 pacientes pediátricos de 2-12 años de edad con infecciones intra-abdominales complicadas, en donde 273 pacientes pediátricos recibieron piperacilina/tazobactam. La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 2 meses de edad no han sido establecidas [ver *Farmacología Clínica (13)* y *Dosis y Administración (6)*].

No se ha determinado como ajustar la posología de TAZOCIN en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

## 11.4 Uso Geriátrico

Los pacientes de más de 65 años de edad no tienen un mayor riesgo de desarrollar efectos adversos solamente debido a la edad. Sin embargo, la posología deberá ser ajustada en la presencia de insuficiencia renal [ver *Dosis y Administración (6)*].

En general, la selección de la dosis para un paciente mayor debería ser cautelosa, usualmente empezando con la dosis más baja del rango, reflejando la mayor frecuencia de la disminución en la función hepática, renal o cardíaca, y de una enfermedad concomitante u otra terapia con medicamentos.

TAZOCIN contiene 65 mg (2,84 mEq) de sodio por gramo de piperacilina en el producto en combinación. A dosis usuales recomendadas, los pacientes recibirían entre 780 y 1040 mg/día (34,1 y 45,5 mEq) de sodio. La población geriátrica podría responder con una natriuresis alterada a la sobrecarga de sal. Esto podría ser clínicamente importante en cuanto a enfermedades como insuficiencia cardíaca congestiva.

Esta droga es conocida por ser excretada sustancialmente por el riñón, y el riesgo de reacciones tóxicas a esta droga podría ser mayor en pacientes con una función renal deteriorada. Debido a que los pacientes

mayores son más probables de tener una función renal disminuida, se deberá tomar precaución en la selección de la dosis, y podría ser de utilidad el monitoreo de la función renal.

### **11.5 Falla Renal**

En pacientes con depuración de creatinina  $\leq 40$  mL/min y pacientes de diálisis (hemodiálisis y CAPD), la dosis intravenosa de TAZOCIN debe reducirse al grado del deterioro de la función renal [*ver Dosis y Administración (6)*].

### **11.6 Falla Hepática**

El ajuste de la dosis de TAZOCIN no está garantizado en pacientes con cirrosis hepática [*ver Farmacología Clínica (13.3)*].

### **11.7 Pacientes con Fibrosis Quística**

Al igual que con otras penicilinas semisintéticas, la terapia con piperacilina se ha asociado con el aumento de la incidencia de fiebre y erupción en pacientes con fibrosis quística.

## **12. SOBREDOSIS**

Ha habido reportes post-comercialización de sobredosis con piperacilina/tazobactam. La mayoría de esos eventos experimentados, incluyendo náuseas, vómitos y diarrea, también han sido reportados con las dosis usuales recomendadas. Los pacientes podrían experimentar excitabilidad neuromuscular o convulsiones en caso de que se administraran intravenosamente dosis mayores a las recomendadas (particularmente en la presencia de insuficiencia renal) [*ver Advertencias y Precauciones (8.4)*].

El tratamiento debe ser de soporte y sintomático según la presentación clínica del paciente. Las concentraciones séricas excesivas, tanto de la piperacilina o del tazobactam podrían reducirse mediante hemodiálisis. Luego de una dosis única de 3.375 g de piperacilina/tazobactam, los porcentajes de las dosis de piperacilina y de tazobactam eliminadas por hemodiálisis fueron de aproximadamente 31% y 39%, respectivamente [*ver Farmacología Clínica (13)*].

## **13. FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

### **13.1 Mecanismo de Acción**

TAZOCIN es un medicamento antibacteriano [*ver Microbiología (13.4)*].

### **13.2 Farmacodinámica**

El parámetro farmacodinámico para la piperacilina/tazobactam que es más predictivo que la eficacia clínica y microbiológica es el tiempo por encima de CIM.

### **13.3 Farmacocinética**

La media y los coeficientes de variación (CV%) para los parámetros de farmacocinética de la piperacilina y el tazobactam luego de dosis intravenosas múltiples se resumen en la Tabla 5.

**Tabla 5: Media (CV%) de los Parámetros de PK de Piperacilina y Tazobactam**

<b>Piperacilina</b>						
Dosis de piperacilina/tazobactam <sup>a</sup>	C <sub>máx</sub> mcg/mL	AUC <sup>b</sup> mcg•h/mL	CL mL/min	V L	T <sub>1/2</sub> h	CL <sub>R</sub> mL/min
2,25 g	134	131 (14)	257	17,4	0,79	--
3,375 g	242	242 (10)	207	15,1	0,84	140
4,5 g	298	322 (16)	210	15,4	0,84	--
<b>Tazobactam</b>						
Dosis de piperacilina/tazobactam <sup>a</sup>	C <sub>máx</sub> mcg/mL	AUC <sup>b</sup> mcg•h/mL	CL mL/min	V L	T <sub>1/2</sub> h	CL <sub>R</sub> mL/min
2,25 g	15	16,0 (21)	258	17,0	0,77	--
3,375 g	24	25,0 (8)	251	14,8	0,68	166
4,5 g	34	39,8 (15)	206	14,7	0,82	--

<sup>a</sup> La piperacilina y el tazobactam fueron administrados en combinación mediante infusión por más de 30 minutos.

<sup>b</sup> Los números en paréntesis son los coeficientes de variación (CV%)

Las concentraciones plasmáticas máximas de piperacilina y tazobactam se alcanzan inmediatamente luego de la finalización de la infusión intravenosa de TAZOCIN. Las concentraciones plasmáticas de piperacilina, luego de 30 minutos de infusión de TAZOCIN, fueron similares a aquellas alcanzadas cuando se administraron dosis equivalentes de piperacilina sola. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio de la piperacilina y el tazobactam fueron similares a las alcanzadas luego de la primera dosis debido a las vidas medias cortas de la piperacilina y el tazobactam.

#### Distribución

Tanto la piperacilina como el tazobactam están unidos en aproximadamente un 30% a las proteínas plasmáticas. La unión proteica de la piperacilina o tazobactam no se ve afectada por la presencia de otro compuesto. La unión proteica del metabolito de tazobactam es insignificante.

La piperacilina y el tazobactam se distribuyen ampliamente en el tejido y los fluidos corporales incluyendo la mucosa intestinal, vesícula biliar, pulmón, tejidos reproductivos femeninos (útero, ovario, y trompa de Falopio) líquido intersticial y bilis. La media de las concentraciones tisulares generalmente es del 50% al 100% de las del plasma. Al igual que con otras penicilinas, la distribución de piperacilina y tazobactam dentro del líquido cefalorraquídeo es baja en pacientes con meninges no inflamadas (ver Tabla 6)

<b>Tabla 6: Concentraciones de piperacilina/tazobactam en tejidos seleccionados y fluidos luego de Infusiones I.V. únicas de TAZOCIN 4 g/0,5 g en 30-min.</b>						
Tejido o Líquido	N <sup>a</sup>	Período de muestreo <sup>b</sup> (h)	Rango de concentración PIP medio (mg/L)	Tejido: Rango del plasma	Rango de concentración de Tazo (mg/L)	Tejido Tazo: Rango del plasma
Piel	35	0,5 – 4,5	34,8 – 94,2	0,60 – 1,1	4,0 – 7,7	0,49 – 0,93
Tejido graso	37	0,5 – 4,5	4,0 – 10,1	0,097 – 0,115	0,7 – 1,5	0,10 – 0,13
Músculo	36	0,5 – 4,5	9,4 – 23,3	0,29 – 0,18	1,4 – 2,7	0,18 – 0,30
Mucosa intestinal proximal	7	1,5 – 2,5	31,4	0,55	10,3	1,15
Mucosa intestinal Distal	7	1,5 – 2,5	31,2	0,59	14,5	2,1
Apéndice	22	0,5 – 2,5	26,5 – 64,1	0,43 – 0,53	9,1 – 18,6	0,80 – 1,35

<sup>a</sup> Cada paciente proporcionó una sola muestra.  
<sup>b</sup> Tiempo a partir del momento de la infusión

#### Metabolismo

La piperacilina es metabolizada a un metabolito desetil menor microbiológicamente activo. El tazobactam es metabolizado a un solo metabolito que carece de actividades farmacológicas o antibacterianas.

#### Excreción

Luego de la dosis única o múltiple de TAZOCIN en sujetos sanos, la vida media plasmática de piperacilina y tazobactam varió de 0,7 a 1,2 horas y no se vio afectada por la dosis o la duración de la infusión.

Ambas la piperacilina y tazobactam se eliminan por el riñón vía filtración glomerular y secreción tubular. La piperacilina se excreta rápidamente como medicamento no modificado, con un 68% de la dosis administrada excretada en la orina. El tazobactam y su metabolito son eliminados principalmente por excreción renal, con un 80% de la dosis administrada excretada como medicamento no modificado y lo restante como metabolito individual. La piperacilina, tazobactam y desetil piperacilina también se secretan hacia dentro de la bilis.

#### Poblaciones Específicas

##### *Deterioro Renal*

Luego de la administración de una dosis única de piperacilina/tazobactam a pacientes con insuficiencia renal, la vida media de la piperacilina y del tazobactam aumenta con la disminución de la depuración de la creatinina. En una depuración de creatinina inferior a 20 mL/min., el incremento de la vida media es el doble para la piperacilina y el cuádruple para el tazobactam comparado con sujetos con función renal normal. Se recomienda el ajuste de la dosificación de TAZOCIN cuando la depuración de creatinina es por debajo de 40 mL/min en pacientes que reciben la dosis habitual diaria recomendada de TAZOCIN. *Ver Dosis y Administración (6)* para recomendaciones específicas para el tratamiento en pacientes con insuficiencia renal.

La hemodiálisis elimina del 30% al 40% de piperacilina/tazobactam, con un 5% adicional de la dosis de tazobactam eliminado como metabolito de tazobactam. La diálisis peritoneal elimina aproximadamente el 6% y el 21% de las dosis de piperacilina y tazobactam, respectivamente, con hasta un 16% de la dosis de tazobactam eliminada como metabolito de tazobactam. Para recomendaciones de dosificación para pacientes sometidos a hemodiálisis [*ver Dosis y Administración (6)*]



### *Falla Hepática*

La vida media de piperacilina y de tazobactam aumenta en aproximadamente un 25% y 18%, respectivamente, en pacientes con cirrosis hepática, en comparación con los pacientes sanos. Sin embargo, esta diferencia no garantiza el ajuste de dosificación de TAZOCIN debido a la cirrosis hepática.

### *Pacientes pediátricos*

Se estudió la farmacocinética de la piperacilina y el tazobactam en pacientes pediátricos de 2 meses de edad y mayores. La depuración de ambos compuestos es más lenta en los pacientes más jóvenes en comparación con los niños mayores y los adultos.

En un análisis de farmacocinética poblacional, la depuración estimada para pacientes de 9 meses a 12 años de edad pudo compararse con la de los adultos, con un valor de la media poblacional (SE) de 5,64 (0,34) mL/min/kg. La estimación de depuración de piperacilina es del 80% de este valor para pacientes pediátricos de 2 - 9 meses de edad. En pacientes menores de 2 meses de edad, la depuración de la piperacilina es más lenta en comparación a los niños mayores; sin embargo, no se caracteriza adecuadamente para las recomendaciones de dosis. La media poblacional (SE) para el volumen de distribución de piperacilina es de 0,243 (0,011) L/kg y es independiente de la edad.

### *Geriatría*

Se evaluó el impacto de la edad en la farmacocinética de la piperacilina y el tazobactam en sujetos masculinos sanos, de entre 18 - 35 años (n=6) y de entre 65 a 80 años (n=12) de edad. La vida media promedio para la piperacilina y el tazobactam fue un 32% y 55% más prolongada, respectivamente, en ancianos con respecto a sujetos más jóvenes. Esta diferencia puede deberse a los cambios relacionados con la edad en la depuración de creatinina.

### *Raza*

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

### *Interacciones medicamentosas*

Se ha evaluado el potencial para la farmacocinética de interacciones medicamentosas entre TAZOCIN y el aminoglucósido, probenecid, vancomicina, heparina, vecuronio, y metotrexato [*ver Interacciones Medicamentosas (10)*]

## **13.4 Microbiología**

### **Mecanismo de Acción**

La piperacilina sódica ejerce actividad bactericida mediante la inhibición de la formación del septo y síntesis de la pared celular en bacterias susceptibles. *In vitro*, la piperacilina es activa contra una variedad de bacterias aeróbicas y anaeróbicas gram-positivas y gram-negativas. El tazobactam sódico tiene poca actividad clínica relevante, *in vitro*, en contra de bacterias debido a su reducida afinidad de las proteínas de unión a la penicilina. Es, sin embargo, un inhibidor  $\beta$ -lactamasa de las enzimas moleculares de clase A, incluyendo Richmond-Sykes Clase III (clase Bush 2b & 2b') penicilinasas y cefalosporinasas. Varía en su capacidad para inhibir penicilinasas clase II y IV (2a & 4). El tazobactam no induce  $\beta$ -lactamasas mediadas cromosómicamente a las concentraciones de tazobactam alcanzadas con el régimen de dosis recomendado.

### **Espectro de Actividad**

La piperacilina/tazobactam ha mostrado ser activa contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos, tanto *in vitro* como en infecciones clínicas [*ver Indicaciones y Usos (5)*]

#### **Bacterias Gram-positivos:**

*Staphylococcus aureus* (sólo cepas sensibles a la meticilina)

Bacterias Gram-negativos:

*Acinetobacter baumannii*

*Escherichia coli*

*Haemophilus influenzae* (excluyendo cepas  $\beta$ -lactamasa negativo y ampicilina resistentes)

*Klebsiella pneumoniae*

*Pseudomonas aeruginosa* (administrados en combinación con un aminoglucósido con el que la cepa es sensible)

Bacterias Anaeróbicas:

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

La siguiente información *in vitro* está disponible, pero su significancia clínica es desconocida.

Al menos un 90% de los siguientes microorganismos exhiben *in vitro* una concentración inhibitoria mínima (CIM) menor o igual al punto de ruptura susceptible para piperacilina/tazobactam. Sin embargo, la seguridad y efectividad de la piperacilina/tazobactam en el tratamiento de infecciones clínicas debido a estas bacterias no han sido establecidas en estudios clínicos adecuados y bien controlados.

Bacterias Gram-positivos:

*Enterococcus faecalis* (sólo cepas susceptibles a ampicilina o penicilina)

*Staphylococcus epidermidis* (sólo cepas susceptibles a meticilina)

*Streptococcus agalactiae*<sup>†</sup>

*Streptococcus pneumoniae*<sup>†</sup> (sólo cepas susceptibles a penicilina)

*Streptococcus pyogenes*<sup>†</sup>

Grupo de Estreptococo Viridans<sup>†</sup>

Bacterias Gram-negativos:

*Citrobacter koseri*

*Moraxella catarrhalis*

*Morganella morganii*

*Neisseria gonorrhoeae*

*Proteus mirabilis*

*Proteus vulgaris*

*Serratia marcescens*

*Providencia stuartii*

*Providencia rettgeri*

*Salmonella enterica*

Bacteria Anaeróbicas:

*Clostridium perfringens*

*Bacteroides distasonis*

*Prevotella melaninogenica*

<sup>†</sup>Estas no son bacterias que producen  $\beta$ -lactamasa y, por lo tanto, son susceptibles a la piperacilina sola.

Métodos de prueba de susceptibilidad

Como es recomendado con todos los antimicrobianos, los resultados de las pruebas de susceptibilidad *in vitro*, de estar disponibles, deberían proveerse al médico como reportes periódicos, los cuales describen el perfil de susceptibilidad de patógenos nosocomiales adquiridos en la comunidad. Estos reportes deberían ayudar al médico en la selección del antimicrobiano más efectivo.

*Técnicas de dilución:*

Los métodos cuantitativos son usados para determinar las concentraciones inhibitorias mínimas del antimicrobiano (CIMs). Estas CIMs proveen estimados de la susceptibilidad de la bacteria a componentes antimicrobianos. Las CIMs deberían determinarse usando un procedimiento estandarizado. Los procedimientos estandarizados están basados en un método de dilución (caldo o agar) o equivalente con

concentraciones estandarizadas del inóculo y concentraciones estandarizadas de los polvos de piperacilina y tazobactam. Los valores de CIM deberían determinarse mediante el uso de diluciones seriadas de piperacilina combinada con tazobactam a una concentración fija de 4 µg/mL de tazobactam. Los valores de CIM obtenidos deberían interpretarse de acuerdo a los criterios dados en la Tabla 7.

*Técnica de difusión:*

Los métodos cuantitativos que requieren medición de diámetros zonales, también proveen estimados reproducibles de la susceptibilidad de la bacteria a compuestos antimicrobianos. El tamaño de la zona proporciona una estimación de la susceptibilidad de las bacterias a los compuestos antimicrobianos. El tamaño de la zona debe ser determinado usando un método estandarizado y requiere el uso de concentraciones estandarizadas del inóculo. Este procedimiento utiliza discos de papel impregnados con 100 mcg de piperacilina y 10 mcg de tazobactam para probar la susceptibilidad de los microorganismos a piperacilina/tazobactam. Los criterios de la difusión en disco interpretados se proporcionan en la Tabla 7.

*Técnicas Anaeróbicas*

Para bacterias anaeróbicas, la susceptibilidad a la piperacilina/tazobactam puede ser determinada por el método de dilución en agar de referencia.

**Tabla 7: Criterios de interpretación de susceptibilidad para piperacilina/tazobactam**

Patógeno	Criterios de interpretación de los resultados de la prueba de susceptibilidad					
	Concentración Inhibitoria			Difusión en disco		
	Mínima (CIM en µg/mL)			(Diámetro zonal en mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤16	32-64	≥128	≥21	18-20	≤17
<i>Acinetobacter baumannii</i>	≤16	32-64	≥128	≥21	18-20	≤17
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>a</sup>	≤1	-	≥2	≥21	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤16	32-64	≥128	≥21	15-20	≤14
<i>Grupo Bacteroides fragilis</i>	≤32	64	≥128	-	-	-

a: Estos criterios de interpretación para *Haemophilus influenzae* son aplicables sólo en pruebas realizadas usando Medio de prueba para *Haemophilus* inoculado con una suspensión de colonia directa e incubada a 35°C en aire ambiental por 20 a 24 horas.

Nota: La susceptibilidad de estafilococos a piperacilina/tazobactam puede ser deducida sólo de la prueba de penicilina y ya sea cefoxitina u oxacilina.

Un informe de S (“Susceptible”) indica que el patógeno probablemente sea inhibido si el compuesto antimicrobiano en la sangre alcanza la concentración en el sitio de infección necesaria para inhibir el crecimiento del patógeno. Un informe de I (“Intermedio”) indica que los resultados deberían considerarse equívocos, y si el microorganismo no es totalmente susceptible a drogas alternativas, clínicamente factibles, entonces la prueba debería repetirse. Esta categoría implica posible aplicabilidad clínica en lugares del cuerpo donde la droga está concentrada fisiológicamente o en situaciones en que se puede utilizar altas dosis de la droga. Esta categoría también provee una zona de delimitación, el cual previene de factores técnicos pequeños, no controlados de causar discrepancias mayores en la interpretación. Un reporte de R (“Resistente”) indica que el patógeno probablemente no sea inhibido incluso si el compuesto antimicrobiano, en la sangre, alcanza la concentración usualmente factible en el sitio de infección; debería considerarse otra terapia.

*Control de Calidad*

Los procedimientos de las pruebas de susceptibilidad estandarizados requieren el uso de controles de calidad para controlar y garantizar la exactitud y precisión de los suministros y reactivos utilizados en el ensayo, y las técnicas de los individuos que realizan los procedimientos de prueba. El polvo estandarizado de piperacilina/tazobactam debería proveer los siguientes rangos de valores listados en la Tabla 8. Las bacterias de control de calidad son cepas específicas de bacterias con propiedades biológicas intrínsecas relacionadas a mecanismos de resistencia y su expresión genética dentro del microorganismo; las cepas específicas utilizadas para el control de calidad microbiológica no son clínicamente significativas.

**Tabla 8: Rangos aceptables de control de calidad para piperacilina/tazobactam para ser usados en la validación de las pruebas de susceptibilidad**

Cepa de Control de Calidad	Rangos aceptables de Control de Calidad	
	Concentración mínima inhibitoria Rango (CMI en mcg/mL)	Difusión en disco Rangos de diámetros zonales en 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> <sup>a</sup> 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> <sup>b</sup> ATCC 25285	0.12 - 0.5	-
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> <sup>b</sup> ATCC 29741	4 - 16	-
<i>Clostridium difficile</i> <sup>b</sup> ATCC 700057	4 - 16	-
<i>Eubacterium lentum</i> <sup>b</sup> ATCC 43055	4 - 16	-

<sup>a</sup> Este rango de control de calidad para *Haemophilus influenzae* es aplicable sólo en pruebas realizadas usando Medio de prueba para *Haemophilus* inoculado con una suspensión de colonia directa e incubada a 35°C en aire ambiental por 20 a 40 horas.

<sup>b</sup> Los rangos de control de calidad para *Bacteroides fragilis* y *Bacteroides thetaiotaomicron* solo son aplicables a las pruebas realizadas según el método de dilución en agar.

## 14. DATOS FARMACÉUTICOS

### 14.1 Lista de excipientes

Bicarbonato de sodio, Ácido cítrico monohidrato, Edetato disódico (dihidrato), Agua para inyección, Nitrógeno.

### 14.2 Incompatibilidades

TAZOCIN no deberá mezclarse con otros fármacos en una jeringa o en una botella de infusión, debido a que la compatibilidad no ha sido establecida.

**14.3 Tiempo de vida útil**

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

**14.4 Precauciones especiales de conservación**

TAZOCIN debe almacenarse a temperatura de ambiente controlada 15°C a 30°C.

*Después de la reconstitución:*

Desechar cualquier remanente no utilizado después de 24 horas si se guarda a temperatura de ambiente controlada 15°C a 30°C o después de 48 horas si ha sido refrigerado.

**14.5 Precauciones especiales de eliminación y manipulación**

Sin requisitos específicos

Teléfono: +511-615-2100

LLD\_Per\_USPI\_05Mayo2017\_v1