



## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TAZOCIN® 4,5 g POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

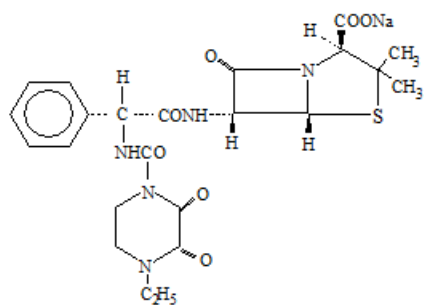
Piperacilina sódica/tazobactam sódico (INN)

### Nombre químico

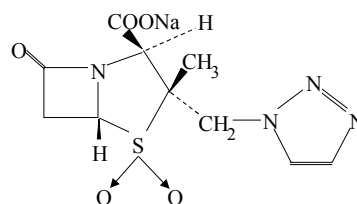
El nombre químico de piperacilina sódica es (2S,5R,6R)-6-[(R)-2-(4-etil-2,3-dioxo-1-piperacinarcoaxamido)-2-fenilacetamido]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-ácido carboxilato sódico.

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

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

### Características físicas

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

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

### Viales con polvo liofilizado para reconstitución

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

Vial con 4,5 g: cada dosis única contiene piperacilina sódica equivalente a 4 g de piperacilina y tazobactam sódico equivalente a 0,5 g de tazobactam, y 1 mg de edetato disódico (dihidratado) (EDTA) por vial.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable

## 4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Piperacilina/tazobactam está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones bacterianas sistémicas o locales causadas por microorganismos gram-positivos y gram-negativos aerobios y anaerobios susceptibles a piperacilina/tazobactam o piperacilina:

#### Adultos

- Infecciones del tracto respiratorio inferior.
- Infecciones del tracto urinario.
- Infecciones intraabdominales.
- Infecciones de piel y estructuras asociadas a la piel
- Septicemia bacteriana.
- Infecciones ginecológicas, entre ellas endometritis posparto y enfermedad pélvica inflamatoria (EPI).
- Neutropenia febril. Se recomienda tratamiento en combinación con un aminoglucósido.
- Infecciones óseas y articulares.
- Infecciones polimicrobianas: (Aerobios y anaerobios gram-positivos/gram-negativos).

#### Niños (2 años de edad o mayores)

- Neutropenia febril en pacientes pediátricos. Se recomienda tratamiento en combinación con un aminoglucósido.
- Infección intraabdominal.

En infecciones graves se puede iniciar la terapia empírica con piperacilina/tazobactam antes que estén disponibles las pruebas de susceptibilidad.

### 4.2. Posología y vía de administración

Piperacilina/tazobactam debe administrarse por inyección intravenosa lenta, por infusión (por un período de 20 a 30 minutos).

#### Duración de la Terapia

La duración de la terapia 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 a 8 horas. En infecciones graves puede administrarse dosis mayores por día de 18 g de piperacilina/2,25 g de tazobactam en dosis divididas.

#### *Neutropenia pediátrica*

Neutropenia febril en pacientes pediátricos en combinación con un aminoglucósido.

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

Para niños que pesan más de 50 kg, siga 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 de piperacilina/12,5 mg de 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. La terapia recomendada es de mínimo 5 días y un máximo de 14 días, considerando que la administración de la dosis debe continuarse al menos durante 48 horas después de la resolución de los signos y síntomas clínicos.

#### **Uso en pacientes con deterioro renal**

En pacientes con deterioro renal o pacientes bajo hemodiálisis, la dosis intravenosa e intervalos de administración deben ajustarse al grado del deterioro de la función renal de la siguiente manera:

<b>Depuración de Creatinina (mL/min)</b>	<b>Piperacilina/Tazobactam (dosis recomendada)</b>
>40	No es necesario ajustar la dosis
20-40	Máxima dosis sugerida: 4 g/0.5 g cada 8 horas
<20	Máxima dosis 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 período de diálisis, ya que la hemodiálisis elimina del 30% - 50% de piperacilina en 4 horas.

#### **Uso en pacientes con deterioro hepático**

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con deterioro hepático.

#### **Administración concomitante de TAZOCIN® con aminoglucósidos**

Debido a la inactivación *in vitro* de los aminoglucósidos por los antibióticos  $\beta$ -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 indicada una terapia concomitante con aminoglucósidos (véase sección 6.2).

En circunstancias cuando se prefiere la administración concomitante, TAZOCIN® reformulado con EDTA es compatible para administración simultánea vía infusión en tubo en Y, sólo con los siguientes aminoglucósidos y bajo las siguientes condiciones:

<b>Aminoglucósido</b>	<b>Dosis de TAZOCIN® (g)</b>	<b>Volumen de diluyente para TAZOCIN® (mL)</b>	<b>Rango de concentración de aminoglucósido‡ (mg/mL)</b>	<b>Diluyentes aceptables</b>
Amikacina	2,25	50	1,75–7,5	Cloruro de sodio 0,9% o dextrosa 5%
	3,375	100		
	4,5	150		
Gentamicina	2,25	50	0,7–3,32	Cloruro de sodio 0,9% o dextrosa 5%
	3,375	100		
	4,5	150		

‡ La dosis de 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. Solamente 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®.

### **Población geriátrica**

Los pacientes mayores de 65 años no tienen ningún riesgo mayor de desarrollar efectos adversos debido a la edad. Sin embargo, la dosis debe ser ajustada en la presencia de insuficiencia renal.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a cualquiera de los  $\beta$ -lactámicos (entre ellos, penicilinas y cefalosporinas) o a inhibidores de  $\beta$ -lactamasa.

Este producto no debe ser administrado durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia

### **4.4 Advertencias especiales y precauciones especiales para su administración**

Antes de iniciar la terapia con TAZOCIN<sup>®</sup>, se debe averiguar cuidadosamente cualquier reacción previa de hipersensibilidad a las penicilinas, cefalosporinas y otros alérgenos. Se han recibido informes de reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente fatales (anafilácticas/anafilactoides, [incluso choque] en pacientes bajo terapia con penicilinas como por ejemplo, TAZOCIN<sup>®</sup>. Es más probable que estas reacciones ocurran en personas con historia de sensibilidad a múltiples alérgenos. Las reacciones graves de hipersensibilidad requieren la interrupción del antibiótico y pueden requerir la administración de epinefrina y otras medidas de emergencia.

TAZOCIN<sup>®</sup> puede causar graves reacciones adversas cutáneas tales como el síndrome Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica, reacción adversa con eosinofilia y síntomas sistémicos, síntomas agudos y pustulosis exantemática aguda generalizada (véase sección 4.8). Si los pacientes desarrollan una erupción cutánea deben ser monitoreados de cerca y piperacilina/tazobactam interrumpirse si las lesiones progresan.

La colitis pseudomembranosa inducida por antibióticos puede manifestarse con diarrea grave y persistente que pueden poner en peligro la vida. El inicio de los síntomas de colitis pseudomembranosa puede ocurrir durante y después del tratamiento antibacteriano.

Algunos pacientes que reciben antibióticos  $\beta$ -lactámicos han presentado manifestaciones hemorrágicas. Algunas veces estas reacciones se han asociado con alteraciones en pruebas de coagulación como tiempos de coagulación, de protrombina y agregación plaquetaria y ocurren con mayor probabilidad en pacientes con insuficiencia renal (véase sección 4.5). En el caso de que se presenten manifestaciones hemorrágicas, debe interrumpirse el antibiótico e iniciarse la terapia apropiada.

TAZOCIN<sup>®</sup> contiene 2,84 mEq (65 mg) de sodio por gramo de piperacilina que puede aumentar la ingesta total de sodio en el paciente. La hipocalcemia puede ocurrir en pacientes con baja reserva de potasio o 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.

Puede ocurrir leucopenia y neutropenia especialmente durante la terapia prolongada. Por lo tanto, debe realizarse una evaluación periódica de la función hematopoyética.

Como con el tratamiento con otras penicilinas, complicaciones neurológicas en forma de convulsiones (crisis) pueden ocurrir cuando altas dosis son administradas, especialmente en pacientes con deterioro renal (véase sección 4.8).

Al igual que con otros antibióticos, la administración de este medicamento puede producir un sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles, como por ejemplo, hongos. Los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento. Si se produce una sobreinfección, conviene tomar las medidas oportunas.

## **Uso en pacientes con deterioro hepático**

Véase sección 4.2

## **Deterioro renal**

Debido a su potencial nefrotóxico (véase sección 4.8), piperacilina/tazobactam debe usarse con precaución en pacientes con deterioro 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 (véase sección 4.2.).

En un análisis secundario utilizando datos de un ensayo multicéntrico amplio, aleatorizado-controlado, cuando se examinó la tasa de filtración glomerular (TFG) después de la administración de antibióticos de uso frecuente en pacientes con enfermedad crítica, el uso de piperacilina/tazobactam fue asociado 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 (véase sección 4.5).

## **4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### **Relajantes musculares no despolarizantes**

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

### **Anticoagulantes**

Durante la administración simultánea de heparina, anticoagulantes orales y otros medicamentos que puedan afectar el sistema de coagulación sanguínea, incluso la función plaquetaria, deben realizarse con más frecuencia exámenes de coagulación apropiados y monitorearse periódicamente (véase sección 4.4).

### **Metotrexato**

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

### **Probenecid**

Así como con otras penicilinas, la administración concomitante de probenecid y TAZOCIN<sup>®</sup> produce una vida media más larga y una eliminación renal más baja tanto para piperacilina como para tazobactam; sin embargo, las concentraciones plasmáticas pico en ambas no resultan afectadas.

### **Aminoglucósidos**

En sujetos con función renal normal y con alteración de la función renal 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 la 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 administración intensiva de vancomicina y el mantenimiento de niveles mínimos entre 15 mg/L y 20 mg/L, lo que representa un aumento con respecto a las recomendaciones previamente publicadas de concentraciones mínimas de 5-10 mg/L. El logro de estas concentraciones mínimas 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 la adherencia a estas guías, el riesgo de nefrotoxicidad también pueda aumentar debido a una interacción con piperacilina/tazobactam.

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

Como con otras penicilinas, la administración de TAZOCIN® puede resultar en reacción falsa-positiva para glucosa en orina usando el método de reducción de cobre. Se recomienda usar pruebas de glucosa con base 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* enzima de inmunoensayo (EIA, por sus siglas en inglés), en pacientes que están recibiendo TAZOCIN® inyectable, quienes fueron subsecuentemente encontrados sin infección por *Aspergillus*. Se han informado reacciones cruzadas con polisacáridos no aspergílicos y polifuranasos con la prueba de laboratorio *Bio-Rad Platelia Aspergillus* EIA.

De esta manera, los resultados positivos en pacientes que reciben TAZOCIN® deben ser interpretados cuidadosamente y confirmados con otros métodos diagnósticos.

#### 4.6 Embarazo y lactancia

Los estudios en ratones y ratas no han mostrado ningún efecto sobre la función reproductora ni embriofetal de la combinación de piperacilina-tazobactam cuando se administra intravenosamente. En mujeres embarazadas no existen estudios adecuados o bien controlados de 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 a la mujer embarazada y al feto.

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 solamente si el beneficio esperado excede los posibles riesgos a la mujer embarazada y al niño.

#### 4.7 Efectos sobre la habilidad para manejar y operar máquinas

No se han realizado estudios sobre el efecto o la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

#### 4.8 Efectos indeseables

Tabla de reacciones adversas al medicamento, enlistadas según clasificación por órganos y sistemas y frecuencia de categoría, en orden decreciente de severidad medica dentro de cada categoría.

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 de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		Infección por <i>Candida</i> *		Colitis pseudomembranosa	
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		Trombocitopenia, anemia*	Leucopenia	Agranulocitosis	Pancitopenia*, neutropenia, anemia hemolítica*, trombocitosis*, eosinofilia*
Trastornos del sistema inmunológico					Choque anafilactoide*, choque anafiláctico*, reacción anafilactoide*, reacción anafiláctica*, hipersensibilidad*

Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Hipocalcemia		
Trastornos psiquiátricos		Insomnio			Delirio*
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	Convulsiones (crisis)*		
Trastornos vasculares			Hipotensión, flebitis, tromboflebitis, rubefacción		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Epistaxis	Neumonía eosinofílica*
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Dolor abdominal, vómitos, estreñimiento, náuseas, dispepsia		Estomatitis	
Trastornos hepato biliares					Hepatitis*, ictericia
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos		Erupción, prurito	Eritema multiforme*, urticaria, erupción maculopapular*	Necrólisis epidérmica tóxica*	Síndrome de Stevens Johnson*, reacción adversa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)*, pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG)*, dermatitis exfoliativa*, dermatitis bullosa, púrpura
Trastornos óseos, del tejido conectivo y musculoesqueléticos			Artralgia, mialgia		
Trastornos renales y urinarios					Insuficiencia renal, nefritis tubulointersticial*
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración		Pirexia, reacciones en el lugar de la inyección	Escalofríos		
Investigaciones		Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento en la aspartato aminotransferasa, disminución en la proteína total, disminución de albúmina en la sangre, prueba de Coombs directa positiva, aumento de creatinina en sangre, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de úrea en sangre, prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada	Disminución de la glucosa sanguínea, aumento de la bilirrubina sanguínea, prolongación del tiempo de protrombina		Tiempo de sangrado prolongado, aumento de la gamma glutamiltransferasa

\*Reacciones Adversas al Medicamento (RAMs) identificada posterior al mercadeo

**La terapia con piperacilina ha sido asociada con una mayor incidencia de fiebre y erupción cutánea en pacientes con fibrosis quística.**

#### 4.9 Sobredosis

LLD\_Ecu\_CDSv28.0\_13Sep2018\_CDSv29.0\_26Mar2019\_v1

PFIZER CONFIDENTIAL

### **Síntomas**

Se han recibido informes posteriores al mercadeo de sobredosis con TAZOCIN<sup>®</sup>. La mayoría de aquellos eventos adversos presentados incluía: náuseas, vómitos y diarrea y también han sido informados con la dosis usual recomendada. Los pacientes pueden presentar 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 apoyo y sintomático de acuerdo a la historia clínica de los pacientes.

Las concentraciones séricas excesivas de piperacilina o tazobactam pueden reducirse por la hemodiálisis (véase sección 5.2).

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

#### **Piperacilina sódica**

Antiinfecciosos

Antibacteriano penicilínico

Código ATC: A12 J01C

#### **Tazobactam sódico:**

Inhibidor de beta-lactamasa

Código ATC: J01C G02

#### **Grupo farmacoterapéutico:**

Antibacterianos sistémicos, combinación de penicilinas incluidos los inhibidores de beta-lactamasa; código ATC: J01C R05

#### **Modo de acción:**

TAZOCIN<sup>®</sup> (piperacilina sódica estéril/tazobactam sódico) es un antibacteriano inyectable combinado compuesto de piperacilina sódica, un antibiótico semisintético, y tazobactam sódico, un inhibidor de  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -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 gram-positivas y gram-negativas, aerobias y anaerobias.

La piperacilina presenta una actividad reducida contra las bacterias que albergan ciertas enzimas de  $\beta$ -lactamasa, que desactivan químicamente a la piperacilina y otros antibióticos  $\beta$ -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  $\beta$ -lactamasas clase A (penicilinasas, cefalosporinasas y enzimas de espectro ampliado). Su actividad contra las carbapenemasas clase A y las  $\beta$ -lactamasas clase D es variable. No es activo contra la mayoría de cefalosporinasas clase C y es inactivo contra las metalo  $\beta$ -lactamasas clase B.

Dos características de la piperacilina/tazobactam conducen a un aumento de la actividad contra algunos organismos que albergan  $\beta$ -lactamasas y que, al someterse a prueba como preparaciones enzimáticas, son menos inhibidos por tazobactam y otros inhibidores: el tazobactam no induce  $\beta$ -



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  $\beta$ -lactamasas.

Como sucede con otros antibióticos  $\beta$ -lactámicos, la piperacilina, con o sin tazobactam, presenta contra los organismos sensibles una actividad bactericida subordinada al tiempo.

#### **Mecanismo de resistencia:**

Existen tres mecanismos principales de resistencia contra los antibióticos  $\beta$ -lactámicos: cambios en los PBP objetivos, lo que reduce la afinidad por los antibióticos; destrucción de los antibióticos por  $\beta$ -lactamasas bacterianas; bajos niveles de antibióticos intracelulares debido a una absorción 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  $\beta$ -lactámicos, incluido piperacilina/tazobactam. Este mecanismo es responsable de la resistencia a la metilicina de los estafilococos 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 gram-negativas exigentes *Haemophilus influenzae* y *Neisseria gonorrhoeae*. La piperacilina/tazobactam no es activa contra las cepas en las que la resistencia a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos se determina por PBP alterados. Como se indicó anteriormente, existen ciertas  $\beta$ -lactamasas no inhibidas por tazobactam.

#### **Metodología para determinar la sensibilidad in vitro de las bacterias a la piperacilina/tazobactam:**

Las pruebas de sensibilidad deben efectuarse aplicando métodos de laboratorio estandarizados, 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, MIC) y los métodos de sensibilidad en disco. CLSI y el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) señalan criterios interpretativos de sensibilidad para algunas especies bacterianas, de acuerdo con estos métodos. Téngase en cuenta que para el método de difusión en disco, CLSI y EUCAST utilizan discos con diferentes contenidos del medicamento.

EUCAST ha establecido también los límites de sensibilidad de la piperacilina/tazobactam contra algunos organismos. Tal como en el caso del CLSI, los criterios de sensibilidad EUCAST MIC se basan en una concentración fija de 4 mg/L de tazobactam. No obstante, para determinar la zona de inhibición, los discos contienen 30  $\mu$ g de piperacilina y 6  $\mu$ g de tazobactam. En el documento explicativo de EUCAST para la piperacilina/tazobactam se señala que los límites de sensibilidad para *Pseudomonas aeruginosa* son válidos con un régimen de dosificación de 4 g, 4 veces al día, mientras que los límites de sensibilidad para los demás organismos se basan en 4 g, 3 veces al día. Los límites de sensibilidad de EUCAST para la piperacilina/tazobactam se indican en la siguiente tabla:

<b>CRITERIOS INTERPRETATIVOS DE SENSIBILIDAD DE EUCAST PARA LA PIPERACILINA/TAZOBACTAM</b>				
Patógeno	Concentración inhibitoria mínima (mg/L de piperacilina) <sup>a</sup>		Zona de inhibición de difusión del disco <sup>b</sup> (diámetro en mm)	
	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 una especie	≤4	>16	-	-

Fuentes:

Tabla de límites de sensibilidad clínica publicada por EUCAST, v. 2.0, 1 de enero de 2012.

Piperacilina-tazobactam: fundamentos de los límites de sensibilidad clínica de EUCAST, versión 1.0, 22 de noviembre de 2010.

S = Sensible. R = Resistente.

<sup>a</sup> Los MIC se determinan según una concentración fija de 4 mg/L de tazobactam por variación de la concentración de la piperacilina.

**CRITERIOS INTERPRETATIVOS DE SENSIBILIDAD DE EUCAST PARA LA PIPERACILINA/AZOBACTAM**

Patógeno	Concentración inhibitoria mínima (mg/L de piperacilina) <sup>a</sup>		Zona de inhibición de difusión del disco <sup>b</sup> (diámetro en mm)	
	S	R	S	R

<sup>b</sup> Los criterios interpretativos de EUCAST se basan en discos con 30 µg de piperacilina y 6 µg de tazobactam.

Según EUCAST, en las especies sin límites de sensibilidad para la piperacilina/tazobactam: la sensibilidad en los estafilococos se deduce de la sensibilidad de la cefoxitina/oxacilina. En el caso de estreptococos de los grupos A, B, C y G y *Streptococcus pneumoniae*, la sensibilidad se deduce a partir de la sensibilidad de la bencilpenicilina. Para otros estreptococos, enterococos y *Haemophilus influenzae* negativo a β-lactamasa, la sensibilidad se deduce a partir de la sensibilidad de la amoxicilina-clavulanato. No hay límites de sensibilidad de EUCAST para el caso de *Acinetobacter*. En el documento explicativo de EUCAST sobre la piperacilina/tazobactam se señala que en los casos de endocarditis causada por estreptococos (excepto los de los grupos A, B, C y G y *S. pneumoniae*), es preciso consultar las directrices nacionales o internacionales.

En la siguiente tabla se indican los márgenes de control de calidad para los límites de sensibilidad de EUCAST.

**MÁRGENES DE CONTROL DE CALIDAD PARA PIPERACILINA/AZOBACTAM QUE DEBEN UTILIZARSE JUNTO CON LOS CRITERIOS INTERPRETATIVOS DE LAS PRUEBAS DE SENSIBILIDAD DE EUCAST**

Cepa de control de calidad	Concentración inhibitoria mínima (mg/L de piperacilina)	Zona de inhibición de difusión del disco (diámetro mm)
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	1-4	21-27
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	1-8	23-29

Fuente: Cepas recomendadas por EUCAST para el control de calidad interno. Versión 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* (solamente las cepas sensibles a la meticilina)

***Microorganismos aerobios y gram-negativos facultativos:***

*Acinetobacter baumannii*

*Escherichia coli*

*Haemophilus influenzae* (excepto los aislados negativos a β-lactamasa y 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 (MIC, por sus siglas en inglés) inferior o igual al límite de sensibilidad para la piperacilina/tazobactam. No obstante, la seguridad y eficacia de la piperacilina/tazobactam para tratar las infecciones clínicas de estas bacterias no se ha determinado aún en ensayos clínicos adecuados y debidamente controlados.

**Microorganismos aerobios y gram-positivos facultativos:**

*Enterococcus faecalis* (solamente aislados sensibles a la ampicilina o penicilina)  
*Staphylococcus epidermidis* (solamente aislados sensibles a la meticilina)  
*Streptococcus agalactiae*†  
*Streptococcus pneumoniae*† (solamente aislados sensibles a la 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 gram-positivos:**

*Clostridium perfringens*

**Anaerobios gram-negativos:**

*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

Solamente para uso intramuscular.

Piperacilina y tazobactam se absorbe bien cuando se administra por vía intramuscular, con una biodisponibilidad absoluta del 71% para piperacilina y 84% para 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® es ampliamente distribuido en tejidos y fluidos del cuerpo entre ellos la mucosa intestinal, la vesícula biliar, pulmones, bilis y hueso. Las concentraciones promedio en tejido generalmente son 50% a 100% de aquellas en plasma.

### Metabolismo

La piperacilina se metaboliza a desetil metabolito, microbiológicamente menos activo.

Tazobactam se metaboliza a un metabolito único, que se halló microbiológicamente inactivo.

### Eliminación

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

Piperacilina se excreta rápidamente en forma de medicamento inalterada 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 inalterada y el resto de la dosis en forma de metabolito. Piperacilina, tazobactam, y desetil piperacilina también son excretados por la bilis.

En sujetos sanos, la vida media de eliminación plasmática de TAZOCIN<sup>®</sup> varía desde 0,7 a 1,2 horas, después de administrarse 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 importantes 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% a 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 Información de seguridad preclínica**

### **Carcinogenicidad**

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

### **Mutagenicidad**

Piperacilina/tazobactam fueron negativos en las pruebas de mutagenicidad microbiana. Piperacilina/tazobactam fue negativa en las pruebas no programadas de la síntesis de ADN (UDS). Piperacilina/tazobactam fueron negativos en la mutación dirigida en mamíferos (Células de ovario de Hámster chino hipoxantina fosforribosil-transferasa [HPRT, por sus siglas en ingles]).

Piperacilina/tazobactam fue negativa en el ensayo de transformación de células de mamíferos (BALB/c-3T3). *In vivo*, piperacilina/tazobactam no indujo aberraciones cromosómicas en ratones dosificados por vía intravenosa.

Piperacilina fue negativa en las pruebas de mutagenicidad microbiana. No hubo daño del ADN en bacterias (Prueba Rec) expuestas a piperacilina. Piperacilina fue negativa en la prueba de síntesis UDS. Piperacilina fue positiva en la mutación dirigida en mamíferos (linfoma en células de ratón). Piperacilina fue negativa en el ensayo 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 de desarrollo embriofetal no hubo pruebas de teratogenicidad cuando la administración de tazobactam o piperacilina en combinación con tazobactam es intravenosa, sin embargo, en ratas hubo ligeras reducciones en el peso corporal fetal al administrar dosis tóxicas para la madre.

La administración intraperitoneal de piperacilina / tazobactam se asoció con una reducción leve en el tamaño y una mayor incidencia de anomalías menores esqueléticas (retrasos en la osificación ósea) a dosis tóxicas para la madre. El desarrollo peri /postnatal se vio afectada (reducción de peso de las crías, aumento de la muerte fetal y aumento de la mortalidad de las crías) coincidiendo con la toxicidad de la madre.

### **Deterioro de la fertilidad**

Los estudios sobre reproducción en ratas no mostraron evidencia de deterioro en la fertilidad debido a tazobactam o piperacilina/tazobactam cuando se administraron vía intraperitoneal.

## **6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Ácido cítrico (monohidratado), Edetato disódico (dihidratado), agua para inyección.

### **6.2 Incompatibilidades**

Las soluciones conocidas que son compatibles con TAZOCIN<sup>®</sup> para la reconstitución son:

- Cloruro de sodio al 0,9% para inyección.
- Agua estéril para inyección.
- Dextrosa al 5%.
- Solución salina bacteriostática con parabenos.
- Agua bacteriostática con parabenos.
- Solución salina bacteriostática con alcohol bencílico.
- Agua bacteriostática con alcohol bencílico.

La solución reconstituida de TAZOCIN<sup>®</sup> que contiene EDTA, puede diluirse más, 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.<sup>†</sup>
- Dextrosa al 5%.
- Dextran al 6% en solución salina.
- Lactato de Ringer en inyección.
- Solución de Hartmann.
- Acetato de Ringer.
- Acetato/malato de Ringer

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

Cada vez que TAZOCIN<sup>®</sup> es administrado concomitantemente con otro antibiótico (p.ej. Aminoglucósido) los medicamentos deben ser administrados de forma separada. La mezcla de TAZOCIN<sup>®</sup> con un aminoglucósido *in vitro* puede producir inactivación sustancial del aminoglucósido.

La mezcla de antibióticos  $\beta$ -lactámicos con aminoglucósidos *in vitro* puede resultar en una inactivación sustancial del aminoglucósido. Sin embargo, fue determinado que la amikacina y gentamicina son compatibles con TAZOCIN<sup>®</sup> *in vitro* en ciertos diluyentes y a ciertas concentraciones específicas (véase sección 4.2)

TAZOCIN<sup>®</sup> no debe mezclarse con otros medicamentos en una jeringa o en frasco de infusión ya que su compatibilidad no ha sido establecida.

Debido a su inestabilidad química, TAZOCIN<sup>®</sup> no debe administrarse con soluciones que contengan bicarbonato de sodio.

La solución de lactato Ringer es solamente compatible con el producto TAZOCIN<sup>®</sup> reformulado con EDTA.

TAZOCIN<sup>®</sup> no debe añadirse a productos de sangre o hidrolizados de albúmina.

### 6.3 Vida útil

36 meses

### 6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Conservar a una temperatura no mayor a 30 °C.

**“Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.”**

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

**Externo:** Caja de Cartón

**Interno:** Vial de vidrio incoloro tipo I, con tapón de caucho gris de butilo, sello de seguridad de aluminio y sobretapa plástica de color violeta.

#### **Presentación:**

Caja x 1 frasco vial x 4,5 g de polvo para solución inyectable (reconstituir con 20 mL de diluyente) + prospecto.

Caja x 1 frasco vial x 2,25 g de polvo para solución inyectable (reconstituir con 10 mL de diluyente) + prospecto.

Caja x 12 viales x 4,5 g de polvo para solución para infusión + prospecto.

### 6.6. Instrucciones para el uso/manejo

#### **Directrices para la reconstitución y dilución para su uso**

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 en los 5 a 10 minutos.

<b>Tamaño del vial (TAZOCIN<sup>®</sup>)</b>	<b>Volumen del diluyente a añadir por vial</b>
4,50 g	20 mL

**Fabricado por:** Wyeth Lederle S.R.L, Catania - Italia

**Importado y distribuido por:** Pfizer Cía., Ltda., Quito – Ecuador.

**Basado en Documento de Producto versión 29.0 del 26 de Marzo de 2019**

Nombre genérico: Piperacilina sódica/tazobactam sódico

Versión 29.0

Fecha: 26 de Marzo de 2019

Reemplaza: 02 de Noviembre 2016

LLD\_Ecu\_CDSv28.0\_13Sep2018\_CDSv29.0\_26Mar2019\_v1

PFIZER CONFIDENTIAL

