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

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

TAZOCIN 4,5 g 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 15.1.

3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Intravenosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.

5. INDICACIONES Y USOS

5.1 Infecciones Intraabdominales

TAZOCIN está indicado en pacientes adultos y pediátricos (de 2 meses de edad y mayores) para el tratamiento de la apendicitis (complicada por ruptura o absceso) y peritonitis causada por aislados de *Escherichia coli* productores de betalactamasas o los siguientes miembros del grupo *Bacteroides fragilis*: *B. fragilis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, o *B. vulgatus*.

5.2 Neumonía nosocomial

TAZOCIN está indicado en pacientes adultos y pediátricos (de 2 meses de edad y mayores) para el tratamiento de la neumonía nosocomial (de moderada a severa) ocasionada por aislados de *Staphylococcus aureus* productores de betalactamasas y por *Acinetobacter baumannii, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* sensibles a piperacilina/tazobactam (la neumonía nosocomial ocasionada por *P. aeruginosa* se debe tratar en combinación con un aminoglucósido) *[ver Dosis y Administración (6)]*.

5.3 Infecciones de la piel y de la estructura de la piel

TAZOCIN está indicado en adultos para el tratamiento de infecciones de piel y estructuras de la piel, no complicadas y complicadas, como celulitis, abscesos cutáneos e infecciones isquémicas/pie diabético causadas por aislados de *Staphylococcus aureus* productores de betalactamasas.

5.4 Infecciones Pélvicas Femeninas

TAZOCIN está indicado en adultos para el tratamiento de la endometritis posparto o enfermedad inflamatoria pélvica causada por aislados de *Escherichia coli* productores de betalactamasas.

5.5 Neumonía Adquirida en la Comunidad

TAZOCIN está indicado en adultos para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad (únicamente de gravedad moderada) causada por aislados de *Haemophilus influenzae* productores de betalactamasas.

5.6 Uso

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes al medicamento y mantener la efectividad de TAZOCIN y de otros medicamentos antibacterianos, TAZOCIN debe ser utilizado sólo para tratar o prevenir las infecciones que se ha comprobado o que se sospecha fuertemente que son causadas por bacterias. Cuando la información de susceptibilidad y cultivo esté disponible, 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

6.1 Dosis en Pacientes Adultos con Indicaciones Diferentes de Neumonía Nosocomial

La dosis diaria total usual de TAZOCIN para pacientes adultos con indicaciones diferentes de neumonía nosocomial es de 3,375 g cada seis horas (con un total de 13,5 g [12,0 g de piperacilina/1,5 g de tazobactam]), administrados mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos. La duración usual de tratamiento de TAZOCIN es de 7 a 10 días.

6.2 Dosis en Pacientes Adultos con Neumonía Nosocomial

El tratamiento presuntivo inicial de los pacientes adultos 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 g de piperacilina/2,0 g de tazobactam)], administrados mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos. 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 Dosis en Pacientes Adultos con Insuficiencia Renal

En pacientes adultos con insuficiencia renal (depuración de creatinina ≤ 40 mL/min) y pacientes en diálisis (hemodiálisis y Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria, DPCA), la dosis intravenosa de TAZOCIN debe ser reducida según el grado de deterioro renal. Las dosis diarias recomendadas de TAZOCIN para pacientes con deterioro renal, administradas mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos, se describen en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis Recomendada de TAZOCIN en Pacientes con Función Renal Normal y Deterioro Renal (Como gramos totales de piperacilina/tazobactam)[#]

Depuración de creatinina, mL/min	Todas las indicaciones (excepto neumonía nosocomial)	Neumonía nosocomial
Más de 40 mL/min	3,375 cada 6 horas	4,5 cada 6 horas
20 a 40 mL/min*	2,25 cada 6 horas	3,375 cada 6 horas
Menos de 20 mL/min*	2,25 cada 8 horas	2,25 cada 6 horas
Hemodiálisis**	2,25 cada 12 horas	2,25 cada 8 horas
DPCA	2,25 cada 12 horas	2,25 cada 8 horas

[#] TAZOCIN se debe administrar mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos.
* La depuración de creatinina para pacientes que no reciben hemodiálisis

** 0,75 g (0,67 g piperacilina/0,08 g tazobactam) deben ser administrados 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 una dosis adicional de TAZOCIN en pacientes con DPCA.

6.4 Dosis en Pacientes Pediátricos con Apendicitis/Peritonitis o Neumonía Nosocomial

La dosis recomendada para pacientes pediátricos con apendicitis y/o peritonitis o neumonía nosocomial de 2 meses de edad y mayores, que pesen hasta 40 kg, y con función renal normal se describe en la Tabla 2 *[ver Uso en Poblaciones Específicas (11.3) y Farmacología Clínica (13.3)]*.

Tabla 2: Dosis Recomendada de TAZOCIN en Pacientes Pediátricos de 2 Meses de Edad y Mayores, con Peso de hasta 40 kg y con Función Renal Normal [#]

Edad	Apendicitis y/o Peritonitis	Neumonía Nosocomial
2 meses a 9 meses	90 mg/kg (80 mg de piperacilina/10 mg de tazobactam) cada 8 (*ocho*) horas	90 mg/kg (80 mg de piperacilina/10 mg de tazobactam) cada 6 (*seis*) horas
Mayores de 9 meses	112,5 mg/kg (100 mg de piperacilina/12,5 mg de tazobactam) cada 8 (*ocho*) horas	112,5 mg/kg (100 mg de piperacilina/12,5 mg de tazobactam) cada 6 (*seis*) horas

[#] TAZOCIN se debe administrar mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos.

Los pacientes pediátricos que pesen más de 40 kg y tengan función renal normal, deben recibir la dosis para adultos *[ver Dosis y Administración (6.1, 6.2)]*.

No se ha determinado la dosis de TAZOCIN en pacientes pediátricos con deterioro renal.

6.5 Reconstitución y Dilución de TAZOCIN Polvo para Solución para Perfusión

Reconstitución de TAZOCIN Polvo para Solución para Perfusión para Pacientes Adultos y Pacientes Pediátricos que pesen más de 40 kg

Viales de Dosis Única

Los viales de dosis única de TAZOCIN se deben reconstituir 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. Después de la reconstitución, los viales de dosis única tendrán una concentración de 202,5 mg/mL (180 mg/mL de piperacilina y 22,5 mg/mL de tazobactam).

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 parabenos.
Agua bacteriostática con parabenos.
Solución salina bacteriostática con alcohol bencílico.
Agua bacteriostática con alcohol bencílico.

Dilución de la Solución Reconstituida de TAZOCIN para Pacientes Adultos y Pacientes Pediátricos que pesen más de 40 kg

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

Soluciones Intravenosas Compatibles para Viales de Dosis Única

Cloruro de sodio al 0,9% para inyección.
Agua estéril para inyección (el volumen máximo recomendado por dosis de agua estéril para inyección es 50 mL).
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).

TAZOCIN no debe mezclarse con otros medicamentos en una jeringa o en una botella de perfusión, 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 debe ser añadido a hemoderivados 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.

Dilución de la Solución Reconstituida de TAZOCIN para Pacientes Pediátricos que pesen hasta 40 kg

El volumen de solución reconstituida necesario para administrar la dosis de TAZOCIN depende del peso del niño *[ver Dosis y Administración (6.4)]*. Las soluciones de TAZOCIN reconstituidas para viales de dosis única deben diluirse más en una solución intravenosa compatible mencionada anteriormente.

1. Calcule la dosis para el paciente como se describe en la Tabla 2 anterior *[ver Dosis y Administración (6.4)]*.
2. Reconstituya el vial con un diluyente de reconstitución compatible, como se indica anteriormente bajo el subtítulo "Diluyentes de Reconstitución Compatibles para Viales de Dosis Única", usando el volumen apropiado de diluyente, como se indica en la Tabla 3. Después de agregar el diluyente, agite el vial de dosis única hasta que el polvo esté completamente disuelto.

Tabla 3: Reconstitución de Viales de Dosis Única y Concentración Resultante

Concentración por Vial de Dosis Única	Volumen de Diluyente que se Agregará al Vial	Concentración del Producto Reconstituido
4,5 g (4 g piperacilina /0,5 g tazobactam)	20 mL	202,5 mg/mL (180 mg/mL piperacilina/ 22,5 mg/mL tazobactam)

3. Calcule el volumen requerido (mL) de solución de TAZOCIN reconstituida según la dosis requerida.
4. Extraiga asépticamente el volumen requerido de solución reconstituida de TAZOCIN del vial de dosis única. Debe diluirse adicionalmente hasta una concentración final de piperacilina de entre 20 mg/mL y 80 mg/mL (tazobactam entre 2,5 mg/mL y 10 mg/mL) en una solución intravenosa compatible (como se indica anteriormente) en una jeringa de tamaño adecuado o bolsa I.V.
5. Administre la solución de TAZOCIN diluida por perfusión durante un período de al menos 30 minutos (se recomienda una jeringa programable o una bomba de perfusión). Durante la perfusión, es deseable interrumpir la solución de la perfusión primaria.

Estabilidad de TAZOCIN Polvo para Solución para Perfusión después de la Reconstitución y Dilución

TAZOCIN Polvo para Solución para Perfusión reconstituido a partir de viales de dosis única es estable en envases de vidrio y plástico (jeringas de plástico, bolsas I.V. y tubos de plástico) cuando son usadas con diluyentes compatibles. Los viales de dosis única **NO** deben congelarse después de la reconstitución.

Los viales de dosis única deben ser usados inmediatamente después de la reconstitución. Descarte cualquier porción no utilizada luego de 24 horas si se almacena a temperatura ambiente (15 °C a 30 °C), o luego de 48 horas si se almacena en refrigeración (2 ºC a 8 ºC).

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

TAZOCIN Polvo para Solución para Perfusión reconstituido a partir de viales de dosis única puede ser utilizado en bombas de perfusión intravenosa ambulatoria. Se ha demostrado la estabilidad del TAZOCIN Polvo para Solución para Perfusión en una bomba de perfusión intravenosa ambulatoria durante un periodo de 12 horas a temperatura ambiente (15 °C a 30 °C). Cada dosis fue reconstituida y diluida hasta un volumen de 37,5 mL o 25 mL. Los suministros de un día de la solución para perfusión fueron transferidos asépticamente a un reservorio de medicación (bolsas o cartuchos I.V.). El reservorio se instaló en una bomba de perfusión intravenosa ambulatoria preprogramada de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La estabilidad de TAZOCIN Polvo para Solución para Perfusión no se ve afectada cuando se administra con una bomba de perfusión intravenosa ambulatoria.

6.6 Compatibilidad con Aminoglucósidos

Debido a la inactivación *in vitro* de los aminoglucósidos por piperacilina, se recomienda que TAZOCIN y los aminoglucósidos se administren 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 la coadministración a través del sitio Y es necesaria, las formulaciones de TAZOCIN que contienen EDTA son compatibles para la coadministración simultánea a través de la perfusión del sitio Y sólo con los siguientes aminoglucósidos bajo las siguientes condiciones:

TABLA 4: Compatibilidad con Aminoglucósidos

Aminoglucósido	Dosis de TAZOCIN (gramos)	Volumen del Diluyente del TAZOCIN[a] (mL)	Rango de Concentración del Aminoglucósido[b] (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 3,375 4,5	50 100 150	0,7 – 3,32	0,9% de cloruro de sodio o 5% de dextrosa

[a] Volúmenes de diluyente se aplica solo para viales de dosis única.
[b] Los rangos de concentración en la Tabla 4 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 se ha evaluado 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 la ficha técnica de cada aminoglucósido para instrucciones completas de Dosis y Administración.

Sólo la concentración y diluyentes para la amikacina o gentamicina con las dosis de TAZOCIN enumeradas anteriormente se han establecido como compatibles para la coadministración mediante perfusión vía Y. La coadministración simultánea a través de la perfusión vía el sitio Y de cualquier manera diferente a 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 perfusión 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 betalactamasa.

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 con 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 Linfohistiocitosis Hemofagocítica

Se han notificado casos de linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) en pacientes pediátricos y adultos tratados con TAZOCIN. Los signos y síntomas de LHH pueden incluir fiebre, erupción cutánea, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia y citopenia. Si se sospecha LHH, suspenda TAZOCIN inmediatamente e instituya el manejo adecuado.

8.4 Reacciones adversas Hematológicas

Se han presentado manifestaciones de sangrado en algunos pacientes que recibieron medicamentos betalactámicos, incluida la piperacilina. A veces, se han asociado estas reacciones con las anormalidades 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 ≥ 21 días [*ver Reacciones Adversas (9.1)*].

8.5 Reacciones adversas en el Sistema Nervioso Central

Al igual que otras penicilinas, TAZOCIN puede causar excitabilidad neuromuscular o convulsiones. Los pacientes que reciben dosis más altas, especialmente los pacientes con deterioro renal pueden tener un mayor riesgo de padecer reacciones adversas en el sistema nervioso central. Se debe monitorear de cerca a los pacientes con deterioro renal o trastornos convulsivos respecto de signos y síntomas de excitabilidad muscular o convulsiones *[ver Reacciones Adversas (9.2)]*.

8.6 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 medicamentos antibacterianos de betalactámicos [ver *Reacciones Adversas (9.1)*]. Sobre la base de este estudio, las opciones de tratamiento alternativo deben ser consideradas en la población críticamente enferma. Si las opciones de tratamiento alternativo 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 insuficiencia renal aguda [*ver Interacciones Medicamentosas (10.3)*].

8.7 Efectos de Electrolitos

TAZOCIN contiene un total de 2,84 mEq (65 mg) de Na^+ (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 hipocalemia en pacientes que tienen reservas de potasio potencialmente bajas y que están recibiendo terapia citotóxica o diuréticos.

8.8 Diarrea Asociada con *Clostridioides difficile*

Se ha informado de diarrea asociada con *Clostridioides 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 sobrecrecimiento de *C. difficile*.

C. difficile produce las toxinas A y B, las que contribuyen al desarrollo de DACD. Las cepas de *C. difficile* productoras de hipertoxina causan 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 descontinuado. Se debe instituir el manejo de líquidos y electrolitos adecuado, suplementación proteica, tratamiento antibacteriano de *C. difficile* y evaluación quirúrgica según indicación clínica.

8.9 Desarrollo de bacterias resistentes al medicamento

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

9. REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte de la ficha técnica:

- Reacciones adversas de hipersensibilidad *[ver Advertencias y precauciones (8.1)]*.
- Reacciones adversas cutáneas severas *[ver Advertencias y precauciones (8.2)]*.
- Linfohistiocitosis hemofagocítica *[ver Advertencias y precauciones (8.3)]*.
- Reacciones adversas hematológicas *[ver Advertencias y precauciones (8.4)]*.
- Reacciones adversas en el sistema nervioso central *[ver Advertencias y precauciones (8.5)]*.
- Nefrotoxicidad en pacientes en estado crítico *[ver Advertencias y precauciones (8.6)]*.
- Diarrea asociada a *Clostridioides difficile [ver Advertencias y precauciones (8.8)]*.

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.

Ensayos Clínicos en Pacientes Adultos

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 descontinuado 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 5: 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 (≤1%)
Escalofríos (≤1%)
Trastornos del Sistema Inmune
Anafilaxia (≤1%)
Infecciones e Infestaciones
Candidiasis (1,6%)
Colitis pseudomembranosa (≤1%)
Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición
Hipoglucemia (≤1%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo

Tabla 5: Reacciones Adversas Observadas en Ensayos Clínicos de Monoterapia con TAZOCIN

Clasificación del Sistema de Órganos Reacción adversa
Mialgia (≤1%) Artralgia (≤1%)
Trastornos del Sistema Nervioso Dolor de cabeza (7,7%)
Trastornos Psiquiátricos Insomnio (6,6%)
Trastornos de la Piel y Tejidos Subcutáneos Erupción (4,2%, que incluye erupción maculopapular, bullosa y urticaria) Prurito (3,1%) Púrpura (≤1%)
Trastornos Vasculares Flebitis (1,3%) Tromboflebitis (≤1%) Hipotensión (≤1%) Rubefacción (≤1%)
Trastornos respiratorios, torácico y mediastino Epistaxis (≤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 evento adverso.

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

Tabla 6: Reacciones Adversas Observadas en Ensayos Clínicos con TAZOCIN más Aminoglucósido[a]

Clasificación del Sistema de Órganos Reacción adversa
Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático Trombocitemia (1,4%) Anemia (≤1%) Trombocitopenia (≤1%) Eosinofilia (≤1%)
Trastornos Gastrointestinales Diarrea (20%) Estreñimiento (8,4%) Náuseas (5,8%)

Tabla 6: Reacciones Adversas Observadas en Ensayos Clínicos con TAZOCIN más Aminoglucósido[a]

Clasificación del Sistema de Órganos Reacción adversa
Vómitos (2,7%) Dispepsia (1,9%) Dolor abdominal (1,8%) Estomatitis (≤1%)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración Fiebre (3,2%) Reacción en el lugar de la inyección (≤1%)
Infecciones e Infestaciones Candidiasis oral (3,9%) Candidiasis (1,8%)
Investigaciones 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 (≤1%) Aumento de aspartato aminotransferasa (≤1%) Aumento de alanina aminotransferasa (≤1%)
Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición Hipoglucemia (≤1%) Hipocalemia (≤1%)
Trastornos del Sistema Nervioso Dolor de cabeza (4,5%)
Trastornos Psiquiátricos Insomnio (4,5%)
Trastornos Renales y Urinarios Insuficiencia renal (≤1%)
Trastornos de la Piel y Tejidos Subcutáneos Erupción (3,9%) Prurito (3,2%)
Trastornos Vasculares Tromboflebitis (1,3%) Hipotensión (1,3%)

[a] 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 betalactámicos *[ver Advertencias y Precauciones (8.6)]*.

Cambios Adversos en los Resultados de Laboratorio (Observados durante los Ensayos Clínicos)

Los cambios en los parámetros de laboratorio de los ensayos reportados, incluyendo los de infecciones nosocomiales de las vías respiratorias inferiores en los que se administró una dosis más alta de TAZOCIN en combinación con un aminoglucósido, incluyen lo siguiente:

Hematológicos: disminuciones de hemoglobina y hematocrito, trombocitopenia, aumentos del recuento de plaquetas, eosinofilia, leucopenia, neutropenia. Se retiró a estos pacientes del tratamiento; algunos tenían síntomas sistémicos que acompañaban las alteraciones (p. ej., fiebre, rigidez, escalofríos).

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

Hepáticos: aumento transitorio de la aspartato aminotransferasa (AST; transaminasa glutámico-oxalacética [SGOT]), la alanina aminotransferasa (ALT; transaminasa glutámico-pirúvica [SGPT]), fosfatasa alcalina y bilirrubina.

Renales: aumentos de la creatinina sérica y del nitrógeno ureico en sangre.

Los eventos adicionales de laboratorio incluyen alteraciones en los electrolitos (es decir, aumentos y disminuciones del sodio, del potasio y del calcio), hiperglucemia, disminuciones de la proteína o de la albúmina totales, disminución de la glucemia, aumento de la gamma glutamil transferasa, hipopotasemia y tiempo de sangrado prolongado.

Ensayos Clínicos en Pacientes Pediátricos

Los estudios clínicos 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 de 2 a 12 años con infecciones intraabdominales (incluyendo apendicitis y/o peritonitis), se trataron 273 pacientes con TAZOCIN 112,5 mg/kg administrados I.V. 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.

En un estudio de cohortes retrospectivo, se trató a 140 pacientes pediátricos de 2 meses de edad a menos de 18 años con neumonía nosocomial con TAZOCIN y se trató a 267 pacientes con comparadores (que incluyeron ticarcilina-clavulanato, carbapenémicos, ceftazidima, cefepima o ciprofloxacino). Las tasas de reacciones adversas serias generalmente fueron similares entre los grupos con TAZOCIN y comparador, incluidos los pacientes de 2 meses a 9 meses de edad tratados con TAZOCIN 90 mg/kg I.V. cada 6 horas y los pacientes mayores de 9 meses de edad y menores de 18 años tratados con TAZOCIN 112,5 mg/kg I.V. cada 6 horas.

9.2 Experiencia Poscomercialización

Además de las reacciones adversas al medicamento identificadas en los ensayos clínicos en la Tabla 5 y Tabla 6, 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), linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH).

Renal: nefritis intersticial.

Trastornos del sistema nervioso: convulsiones.

Trastornos psiquiátricos: delirio.

Respiratorio: neumonía eosinofílica.

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

La experiencia poscomercialización con TAZOCIN en pacientes pediátricos indica un perfil de seguridad similar al observado en adultos.

9.3 Experiencia Adicional con Piperacilina

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

Esquelético: bloqueo neuromuscular prolongado *[ver Interacciones medicamentosas (10.5)]*.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema de farmacovigilancia. Puede informar al correo PER.AEReporting@pfizer.com, llamar al teléfono (+511) 6152100 ext. 2117 y/o escribir a la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas al correo electrónico farmacovigilancia@minsa.gob.pe a través del formato correspondiente.

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 o con deterioro renal de gravedad leve a moderada, disminuye modestamente las concentraciones séricas de tobramicina, pero no se considera necesario 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 perfusión simultánea en el sitio Y en ciertos diluyentes y en concentraciones específicas. TAZOCIN no es compatible con tobramicina para la perfusión simultánea en el sitio Y *[ver Dosis y Administración (6.6)]*.

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 (8.6)]*.

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 (8.4)*].

10.5 Vecuronio

Piperacilina cuando se utiliza concomitantemente con vecuronio ha sido implicada 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 bloqueadores neuromusculares no despolarizantes pudiera prolongarse en presencia de piperacilina. Monitorear las reacciones adversas relacionadas con el bloqueo neuromuscular (ver la ficha técnica para el bromuro de vecuronio).

10.6 Metotrexato

Hay datos limitados que sugieren que la coadministración de metotrexato y piperacilina podría reducir la depuración del metotrexato debido a una competencia para la secreción renal. El impacto del tazobactam en la depuración 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, deberán ser monitoreadas 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 polifuranosas 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 (mg/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 (mg/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 mg/kg/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 (mg/m^2). Los pesos corporales fetales se redujeron en ratas a dosis tóxicas para la madre iguales o superiores a 500/62,5 mg/kg/día, representando mínimamente 0,4 veces la dosis humana de piperacilina y tazobactam sobre la base de la superficie corporal (mg/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 ≥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 ≥320 mg/kg/día (2 veces la dosis humana basado en la superficie de área) o de la combinación de piperacilina/tazobactam a dosis ≥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

Se ha establecido la seguridad y la eficacia de TAZOCIN para infecciones intraabdominales y neumonía nosocomial en pacientes pediátricos de 2 meses de edad y mayores.

El uso de TAZOCIN en pacientes pediátricos de 2 meses de edad y mayores con infecciones intraabdominales, incluidas 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 a 12 años con infecciones intraabdominales (incluidas apendicitis y/o peritonitis), en donde 273 pacientes pediátricos recibieron piperacilina/tazobactam *[ver Reacciones Adversas (9.1) y Farmacología Clínica (13.3)]*.

La administración de TAZOCIN en pacientes pediátricos de 2 meses de edad y mayores con neumonía nosocomial está respaldada por evidencias de estudios bien controlados en adultos con neumonía nosocomial, un estudio de simulación realizado con un modelo de farmacocinética poblacional y un estudio de cohortes retrospectivo de pacientes pediátricos con neumonía nosocomial en el cual se trató a 140 pacientes pediátricos con TAZOCIN y se trató a 267 pacientes con comparadores (los cuales incluyeron ticarcilina-clavulanato, carbapenémicos, ceftazidima, cefepima o ciprofloxacino) *[ver Reacciones Adversas (9.1) y Farmacología Clínica (13.3)]*.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de TAZOCIN en pacientes pediátricos de menos de 2 meses de edad [*ver Farmacología Clínica (13) y Dosis y Administración (6)*].

No se ha determinado la dosis de TAZOCIN en pacientes pediátricos con deterioro renal.

11.4 Uso Geriátrico

Los pacientes de más de 65 años 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 deterioro 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.

Este fármaco es conocido por ser excretado sustancialmente por el riñón, y el riesgo de reacciones tóxicas a este fármaco 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 Insuficiencia Renal

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

11.6 Insuficiencia 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 poscomercialización 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 (8.5)]*.

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 7.

Tabla 7: Media (CV%) de los Parámetros de PK de Piperacilina y Tazobactam

Piperacilina						
Dosis de Piperacilina/ Tazobactam[a]	$C_{máx}$ (mcg/mL)	AUC[b] (mcg•h/mL)	CL (mL/min)	V (L)	$T_{1/2}$ (h)	CL_R (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	--
Tazobactam						
Dosis de Piperacilina/ Tazobactam[a]	$C_{máx}$ (mcg/mL)	AUC[b] (mcg•h/mL)	CL (mL/min)	V (L)	$T_{1/2}$ (h)	CL_R (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	--

[a] La piperacilina y el tazobactam fueron administrados en combinación mediante perfusión por más de 30 minutos.
[b] Los números entre corchetes [] son los coeficientes de variación [CV%].

Tabla 7: Media (CV%) de los Parámetros de PK de Piperacilina y Tazobactam

$C_{máx}$ = concentración máxima observada; AUC = Área bajo la curva, CL = depuración, CL_R = depuración renal.
V = volumen de distribución, $T_{1/2}$ = vida media de depuración.

Las concentraciones plasmáticas máximas de piperacilina y tazobactam se alcanzan inmediatamente luego de la finalización de la perfusión intravenosa de TAZOCIN. Las concentraciones plasmáticas de piperacilina, luego de 30 minutos de perfusión 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 8)

Tabla 8: Concentraciones de Piperacilina/Tazobactam en Tejidos Seleccionados y Fluidos luego de Perfusiones I.V. Únicas de TAZOCIN 4 g/0,5 g en 30-min.

Tejido o Líquido	N[a]	Período de muestreo[b] (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

[a] Cada paciente proporcionó una sola muestra.
[b] Tiempo a partir del momento de la perfusión.

Metabolismo

La piperacilina es metabolizada a un metabolito desetil, microbiológicamente menos 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 perfusión.

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)*]

Insuficiencia 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 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.

Pacientes Geriátricos

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 betalactamasa 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 betalactamasas mediadas cromosómicamente a las concentraciones de tazobactam alcanzadas con el régimen de dosis recomendado.

Actividad Antimicrobiana
TAZOCIN ha mostrado ser activo contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos, tanto *in vitro* como en infecciones clínicas [*ver Indicaciones y Usos (5)*].

Bacterias aerobias
Bacterias Gram-positivas:
Staphylococcus aureus (solamente aislados sensibles a la meticilina).

Bacterias Gram-negativas:
Acinetobacter baumannii.
Escherichia coli.
Haemophilus influenzae (excluyendo aislados de betalactamasa 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 TAZOCIN. 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 aerobias
Bacterias Gram-positivas:
Enterococcus faecalis (solamente aislados susceptibles a ampicilina o penicilina).
Staphylococcus epidermidis (solamente aislados susceptibles a meticilina).
Streptococcus agalactiae†.
Streptococcus pneumoniae† (solamente aislados resistentes a penicilina).
Streptococcus pyogenes†.
Grupo de Estreptococo Viridans†.

Bacterias Gram-negativas:
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.

[†]Estas no son bacterias que producen betalactamasa y, por lo tanto, son susceptibles a la piperacilina sola.

Análisis de Susceptibilidad
Para obtener información específica sobre los criterios interpretativos de la prueba de susceptibilidad y los métodos de prueba asociados y los estándares de control de calidad reconocidos por la FDA para este medicamento, consulte: https://www.fda.gov/STIC.

14. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

14.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis
No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo en animales con piperacilina/tazobactam, piperacilina o tazobactam.

Mutagénesis
La piperacilina/tazobactam fue negativa en los ensayos de mutagenicidad microbiana, la prueba de síntesis de ADN no programada (UDS), un ensayo de mutación puntual en mamíferos (HPRT de células de ovario de hámster chino) y un ensayo de transformación de células de mamíferos (BALB/c-3T3). Piperacilina/tazobactam no indujo aberraciones cromosómicas en ratas, *in vivo*.

Fertilidad
Se han realizado estudios de reproducción en ratas y no se ha encontrado evidencia de alteración de la fertilidad cuando se administra piperacilina/tazobactam por vía intravenosa hasta una dosis de 1280/320 mg/kg de piperacilina/tazobactam, que es similar a la dosis diaria máxima recomendada en humanos y en el cuerpo. -Superficie superficial (mg/m^2).

15. DATOS FARMACÉUTICOS

15.1 Lista de excipientes

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

15.2 Incompatibilidades

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

15.3 Tiempo de vida útil

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

15.4 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.

15.5 Naturaleza y Contenido del envase

Caja de cartón con 1 vial de vidrio tipo I incoloro que contiene 4,5 g de Polvo para Solución para Perfusión.

15.6 Precauciones especiales de eliminación y manipulación

Sin requisitos específicos.

Teléfono: +511-615-2100.

LLD_Per_USPI_LAB-0690-15.0_14Apr2022_v1