

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Tazocin® EF **Piperacilina/Tazobactam** **Solución** **4.0 g/500 mg**

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Tazocin® EF

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Piperacilina/Tazobactam

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución inyectable

Cada frasco ampula con polvo contiene:

Piperacilina sódica equivalente a	4.0 g
Tazobactam sódico equivalente a	500 mg

Polvo liofilizado estéril para preparar solución inyectable o infusión.

Cada frasco ampula contiene un total de 2.84 mEq (65 mg) de sodio por gramo de piperacilina.

Cada frasco ampula contiene piperacilina sódica equivalente a 4 g de piperacilina y tazobactam sódico equivalente a 0.5 g de tazobactam. El producto también contiene 1 mg de edetato disódico (dihidratado) (EDTA) por frasco ampula.

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tazocin® EF está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones bacterianas sistémicas y/o locales producidas por organismos aerobios y anaerobios, Gram positivos y Gram negativos susceptibles a piperacilina/tazobactam o a piperacilina:

Adultos

- Infecciones del tracto respiratorio bajo.
- Infecciones del tracto urinario.
- Infecciones intraabdominales.
- Infecciones de piel y tejidos blandos.
- Septicemia bacteriana.
- Infecciones ginecológicas incluyendo endometritis posparto y enfermedad inflamatoria pélvica.
- Infecciones en pacientes con neutropenia grave y fiebre, se recomienda en combinación con un aminoglucósido.
- Infecciones óseas y de articulaciones.
- Infecciones polimicrobianas (microorganismos Gram positivos, Gram negativos, aerobios y anaerobios).

Niños (2 años de edad o mayores)

- Infecciones con neutropenia grave y fiebre, se recomienda en combinación con un aminoglucósido.
- Infecciones intra-abdominales.

En infecciones graves, el tratamiento empírico con piperacilina/tazobactam se puede iniciar antes de contar con los resultados de las pruebas de susceptibilidad.

Nota: Para bacteremia asociada a organismos productores de betalactamasa de espectro extendido (BLEE), ver sección Farmacocinética y farmacodinamia.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades Farmacocinéticas

Distribución

Tanto la piperacilina como el tazobactam se unen aproximadamente en un 30% a proteínas plasmáticas. La unión a proteínas tanto de piperacilina como de tazobactam no se ve afectada por la presencia de otro compuesto. La unión de las proteínas al metabolito de tazobactam es insignificante.

Piperacilina/tazobactam se distribuye ampliamente en tejidos y líquidos corporales, incluyendo mucosa intestinal, vesícula biliar, pulmón, bilis y hueso. El promedio de la concentración en tejidos generalmente es entre 50 al 100% de la concentración plasmática.

Metabolismo

La piperacilina se metaboliza a un compuesto desetilado con menor actividad microbiológica. El tazobactam es transformado a un solo metabolito microbiológicamente inactivo.

Eliminación

La piperacilina y el tazobactam se eliminan vía renal por filtración glomerular y secreción tubular.

La piperacilina es excretada rápidamente como fármaco inalterado; el 68% de la dosis administrada se encuentra en orina. El tazobactam y su metabolito se eliminan principalmente por excreción renal, 80% de la dosis administrada como fármaco inalterado y el resto como su metabolito. La piperacilina, tazobactam y la piperacilina desetilada son también secretadas a la bilis.

Después de la administración de una dosis única o múltiples dosis de piperacilina/tazobactam en sujetos sanos, la vida media plasmática de la piperacilina y el tazobactam varía entre 0.7 y 1.2 horas y no se vio afectada por la dosis o la duración de la infusión. La vida media de eliminación tanto de piperacilina como de tazobactam incrementa con la disminución de la depuración renal.

No hay cambios significativos en la farmacocinética de la piperacilina debido al tazobactam. La piperacilina parece disminuir la velocidad de eliminación del tazobactam.

Poblaciones especiales

Las vidas medias de piperacilina y tazobactam se incrementan en aproximadamente un 25% y 18%, respectivamente, en pacientes con cirrosis hepática, en comparación con individuos sanos.

Las vidas medias de la piperacilina y el tazobactam se incrementan al disminuir la depuración de la creatinina. En pacientes con una depuración de creatinina menor a 20 mL/min comparados con pacientes con función renal normal, la vida media se incrementa al doble y al cuádruple para la piperacilina y el tazobactam respectivamente.

La hemodiálisis elimina de 30% a 50% de la dosis de piperacilina/tazobactam con un 5% adicional de la dosis de tazobactam eliminado como metabolito de tazobactam. La diálisis peritoneal remueve aproximadamente el 6% y 21% de las dosis de piperacilina y tazobactam, respectivamente, con hasta 18% de la dosis de tazobactam eliminada como el metabolito tazobactam.

Propiedades Farmacodinámicas.

Grupo Farmacoterapéutico

Antibióticos para uso sistémico, combinación de penicilinas que incluyen un inhibidor de β -lactamasas; código ATC: J01C R05.

Mecanismo de Acción

Tazocin® EF (piperacilina sódica/tazobactam sódico estériles) es una combinación de antibióticos inyectables para administración intravenosa, compuesta por piperacilina sódica semisintética y el inhibidor de β -lactamasas tazobactam sódico. De esta manera, la piperacilina/tazobactam combina las propiedades de un antibiótico de amplio espectro y un inhibidor de β -lactamasas.

La piperacilina sódica ejerce su actividad bactericida al inhibir la formación del septo y de la síntesis de la pared celular. La piperacilina y otros β -lactámicos bloquean la transpeptidación terminal de la biosíntesis del peptidoglicano en la pared celular en bacterias susceptibles mediante la interacción con las transpeptidasas o también llamadas proteínas fijadoras de penicilina (PBPs, por sus siglas en inglés), que son las enzimas bacterianas que ejecutan esta reacción. *In vitro*, la piperacilina es activa contra una variedad de bacterias aerobias y anaerobias Gram positivas y Gram negativas.

La piperacilina tiene actividad reducida contra las bacterias que tienen ciertas β -lactamasas, que inactivan químicamente a la piperacilina y a otros antibióticos β -lactámicos. El tazobactam sódico, que tiene menor actividad antimicrobiana intrínseca, debido a su baja afinidad por las PBPs, puede restaurar o mejorar la actividad de la piperacilina contra muchos de estos organismos resistentes. El tazobactam es un inhibidor potente de diversas β -lactamasas clase A (penicilinasas, cefalosporinasas y enzimas de espectro extendido). Tiene actividad variable contra las carbapenemasas clase A y las β -lactamasas clase D. No es activo contra la mayoría de las cefalosporinasas clase C y es inactivo contra las metalo- β -lactamasas Clase B.

Dos características de la combinación de piperacilina/tazobactam llevan una mayor actividad contra algunos microorganismos portadores de β -lactamasas que, cuando son analizados como preparaciones de enzimas, son menos inhibidos por el tazobactam y por otros inhibidores: tazobactam no induce β -lactamasas mediadas cromosómicamente en los niveles alcanzados de tazobactam con el régimen de dosificación recomendado y la piperacilina es relativamente refractaria a la acción de algunas β -lactamasas.

Al igual que otros antibióticos β -lactámicos, piperacilina, con o sin tazobactam, demuestra actividad bactericida dependiente del tiempo contra organismos susceptibles.

Mecanismo de Resistencia

Hay tres mecanismos principales de resistencia a los antibióticos β -lactámicos: cambios en las enzimas PBPs que dan como resultado una afinidad reducida a los antibióticos, destrucción de los antibióticos por β -lactamasas bacterianas y bajos niveles intracelulares debido a la absorción reducida o a salida activa de los antibióticos.

En bacterias Gram positivas, los cambios en las PBPs son el principal mecanismo de resistencia a los antibióticos β -lactámicos, incluyendo a la piperacilina/tazobactam. Este mecanismo es responsable de la resistencia a la metilicina en estafilococos y de la resistencia a la penicilina en *Streptococcus pneumoniae* así como también los estreptococos y enterococos del grupo viridans. La resistencia causada por los cambios en las PBPs también se produce en menor medida en especies de bacterias Gram negativas con requerimientos especiales para crecimiento, tales como *Haemophilus influenzae* y *Neisseria gonorrhoeae*. La piperacilina/tazobactam no es activa contra cepas en las que la resistencia a los antibióticos β -lactámicos se determina por PBPs alteradas. Como se indicó anteriormente, hay algunas β -lactamasas que no son inhibidas por el tazobactam.

Metodología In Vitro para la Determinación de la Susceptibilidad Bacteriana a Piperacilina/Tazobactam:

Las pruebas de susceptibilidad se deben realizar utilizando métodos de laboratorio estandarizados, como los descritos por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Estos incluyen métodos de dilución (determinación de la concentración inhibitoria mínima [CIM],) y métodos de difusión en placa (Sensidiscos). Tanto el CLSI como el Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana (EUCAST) proporcionan criterios interpretativos de susceptibilidad para algunas especies bacterianas basadas en estos métodos. Cabe señalar que para el método de difusión en placa, CLSI y EUCAST utilizan sensidiscos con diferentes concentraciones de los antibióticos de piperacilina y tazobactam.

Información de Referencia CLSI

Los criterios de interpretación de CLSI para las pruebas de susceptibilidad a piperacilina/tazobactam se listan en la siguiente tabla:

Criterios de interpretación de pruebas de susceptibilidad del CLSI para piperacilina/tazobactam									
Patógeno	Concentración inhibitoria mínima (mg/L de Piperacilina) ^a				Difusión ^b en placa (sensidiscos) Zona de inhibición (Diámetro en mm)				
	S	SDD	I	R	S	SDD	I	R	
<i>Enterobacterales</i> ^c	≤8	16		≥32	≥25	21-24			≤20
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^d	≤16		32–64	≥128	≥21		15–20		≤14
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤16		32–64	≥128	≥21		18–20		≤17
Ciertos otros no Enterobacterales ^e	≤16		32–64	≥128					
<i>Haemophilus influenzae</i> y <i>Haemophilus parainfluenzae</i>	≤1		-	≥2	≥21		-		-
Anaerobios ^f	≤16		32–64	≥128	-		-		-

Fuente: Clinical and Laboratory Standards Institute. *Estándares de desempeño para pruebas de susceptibilidad antimicrobiana*; Documento M100:ED32 2022 del CLSI. Este documento se actualiza anualmente y se puede acceder en <http://clsi-m100.com/>. S = Susceptible. SDD = Susceptible dependiente de la dosis. I = Susceptibilidad Intermedia. R = Resistente.

^a Las CIM se determinaron usando una concentración fija de 4 mg/L de tazobactam y variando la concentración de la piperacilina.

^b Las zonas de inhibición de CLSI se basan en los sensidiscos que contienen 100 µg de piperacilina y 10 µg de tazobactam.

^c Los puntos de corte para susceptible se basan en un régimen de dosificación de 3.375 a 4.5 g administrados cada 6 horas como una infusión de 30 minutos. Los puntos de corte para SDD se basan en un régimen de dosificación de 4.5 g administrados cada 6 horas como una infusión de 3 horas o 4.5 g administrados cada 8 horas como una infusión de 4 horas.

^d Los puntos de corte se basan en un régimen de dosificación de al menos 3 g de piperacilina administrados cada 6 horas.

^e Consulte el documento M100 del CLSI Tabla 2B-5 para ver la lista de organismos incluidos.

^f Con excepción de *Bacteroides fragilis*, las CIM se determinaron sólo mediante dilución en agar. La susceptibilidad de *Staphylococcus aureus* a la piperacilina/tazobactam está determinada por la susceptibilidad a la oxacilina (Documento M100 de CLSI Tabla 2C. *Staphylococcus* spp.).

Los procedimientos de prueba de susceptibilidad estandarizados requieren del uso de microorganismos para control de calidad para controlar los aspectos técnicos de los procedimientos de las pruebas. Los microorganismos para control de calidad son cepas específicas con propiedades biológicas intrínsecas en relación con los mecanismos de resistencia y a su expresión genética dentro del microorganismo; las cepas específicas utilizadas para control de calidad de pruebas de susceptibilidad no son clínicamente significativas.

Organismos y rangos de control de calidad para piperacilina/tazobactam que se utilizará con la metodología de CLSI y con los criterios de interpretación de pruebas de susceptibilidad se listan en la siguiente tabla:

Rangos de control de calidad para piperacilina/tazobactam para uso concomitante con los criterios de interpretación de CLSI en pruebas de susceptibilidad		
Cepa de control de calidad	Concentración inhibitoria mínima (mg/L de piperacilina)	Zona de inhibición del disco de difusión (mm Diámetro)
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	1–4	24-30
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	1–8	25-33
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0.25-2	-
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	-	27-36
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	1-4	-
<i>Escherichia coli</i> ATCC 35218	0.5–2	24–30
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 700603	8–32	-
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	0.06–0.5	33–38
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	0.12–0.5 ^a	-
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	4-16 ^a	-

Rangos de control de calidad para piperacilina/tazobactam para uso concomitante con los criterios de interpretación de CLSI en pruebas de susceptibilidad		
	Concentración inhibitoria mínima (mg/L de piperacilina)	Zona de inhibición del disco de difusión (mm Diámetro)
Cepa de control de calidad		
<i>Clostridiodes</i> (antes <i>Clostridium</i>) <i>difficile</i> ATCC 700057	4-16 ^a	
<i>Eggerthella lenta</i> (antes <i>Eubacterium lentum</i>) ATCC 43055	4-16 ^a	
Fuente: Clinical and Laboratory Standards Institute. <i>Estándares de desempeño para pruebas de susceptibilidad antimicrobiana</i> ; Documento M100ED32. 2022 del CLSI. ^a Estos rangos son solo para dilución en agar.		

Espectro antibacteriano (Agrupación de especies relevantes de acuerdo con la susceptibilidad de piperacilina/tazobactam)

Especies comúnmente susceptibles

Microorganismos Gram-positivos aerobios:

Enterococcus faecalis (solo aislados susceptibles a la ampicilina o penicilina)

Listeria monocytogenes

Staphylococcus aureus (sólo aislados susceptibles a la meticilina)

Staphylococcus spp., coagulasa negativa (solo aislados susceptibles a meticilina)

Streptococcus agalactiae (estreptococos del Grupo B)[†]

Streptococcus pyogenes (estreptococos del Grupo A)[†]

Microorganismos Gram-negativos aerobios:

Citrobacter koseri

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Proteus mirabilis

Microorganismos Gram-positivos anaerobios:

Clostridium spp.

Eubacterium spp.

Cocos anaerobios Gram-positivos^{††}

Microorganismos Gram-negativos anaerobios:

Grupo *Bacteroides fragilis*

Fusobacterium spp.

Porphyromonas spp.

Prevotella spp.

Especies para las cuales la resistencia adquirida puede ser un problema

Microorganismos Gram-positivos aerobios:

Enterococcus faecium

Streptococcus pneumoniae^{††}

Estreptococos del grupo viridans^{††}

Microorganismos Gram-negativos aerobios:

Acinetobacter baumannii

Citrobacter freundii

Enterobacter spp.

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus vulgaris
Providencia spp.
Pseudomonas aeruginosa
Serratia spp.

Organismos inherentemente resistentes

Microorganismos Gram-positivos aerobios:

Corynebacterium jeikeium

Microorganismos Gram-negativos aerobios:

Burkholderia cepacia
Legionella spp.
Stenotrophomonas maltophilia

Otros microorganismos

Chlamydophila pneumoniae
Mycoplasma pneumoniae

† Los estreptococos no son bacterias productoras de β -lactamasa; la resistencia en estos organismos se debe a alteraciones en las proteínas de unión a la penicilina (PBP por sus siglas en inglés) y, por lo tanto, los aislados susceptibles a la piperacilina/tazobactam son susceptibles a la piperacilina sola. No se ha informado resistencia a la penicilina en *S. pyogenes*.

†† Incluyendo *Anaerococcus*, *Fingoldia*, *Peptococcus*, *Peptoniphilus*, y *Peptostreptococcus* spp. (M100 Ed. 29, 2019 del CLSI).

Ensayo MERINO (infecciones del torrente sanguíneo debido a organismos productores de BLEE)

En un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado de no inferioridad, el tratamiento definitivo (es decir, basado en la susceptibilidad confirmada *in vitro*) con piperacilina/tazobactam no alcanzó la no inferioridad con respecto a la mortalidad a los 30 días en el tratamiento de las infecciones del torrente sanguíneo debido a BLEE que produce *E. coli* o *Klebsiella pneumoniae* en pacientes adultos críticamente enfermos. Un total de 23 de 187 pacientes (12.3%) asignados al azar a piperacilina/tazobactam alcanzaron el resultado primario de mortalidad a los 30 días en comparación con 7 de 191 (3.7%) asignados al azar a meropenem (diferencia de riesgo, 8.6% [IC del 97.5% unilateral] - ∞ a 14.5%]; P = 0.90 para la no inferioridad). La resolución clínica y microbiológica en el día 4 ocurrió en 121 de 177 pacientes (68.4%) en el grupo de piperacilina/tazobactam en comparación con 138 de 185 (74.6%), asignados al azar a meropenem (diferencia de riesgo, -6.2% [IC 95%, -15.5 a 3.1%]; P = 0.19). La causa del desequilibrio de mortalidad no está clara. Este estudio no fue patrocinado por Pfizer.

6. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquier β -lactámico (incluso penicilinas y cefalosporinas) o a los inhibidores de β -lactamasa.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Antes de iniciar tratamiento con piperacilina/tazobactam se debe investigar cuidadosamente si existe antecedente de reacciones previas de hipersensibilidad a la penicilina, cefalosporinas y otros alérgenos. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad seria y ocasionalmente fatales (anafilácticas/anafilactoides [incluyendo choque]) en pacientes que reciben tratamiento con penicilinas incluyendo piperacilina/tazobactam. Estas reacciones se pueden presentar con mayor facilidad en pacientes con historia de sensibilidad a múltiples alérgenos. Las reacciones graves de

hipersensibilidad requieren la discontinuación del antibiótico y puede requerirse de la administración de epinefrina y de otras medidas de emergencia.

La piperacilina/tazobactam puede causar reacciones cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) y pustulosis exantémica aguda generalizada (ver sección Reacciones secundarias y adversas). Si los pacientes desarrollan erupción deben tener seguimiento clínico continuo y si las lesiones progresan discontinuar piperacilina/tazobactam.

Se han observado casos raros de linfocitosis hemofagocítica (HLH, por sus siglas en inglés) después del tratamiento (>10 días) con piperacilina/tazobactam, a menudo como una complicación del síndrome DRESS. La HLH es una activación inmunitaria patológica que conduce a una inflamación sistémica excesiva y puede poner en peligro la vida, por lo que el diagnóstico temprano y el inicio rápido de la terapia inmunosupresora son esenciales. Los signos y síntomas característicos incluyen fiebre, hepatoesplenomegalia, citopenias, hiperferritinemia, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia y hemofagocitosis. Si se sospecha que la piperacilina/ tazobactam es un posible desencadenante, se debe interrumpir el tratamiento.

La colitis pseudomembranosa inducida por antibióticos puede manifestarse como diarrea severa, persistente que puede amenazar la vida. La instalación de síntomas de colitis pseudomembranosa puede ocurrir durante o después del tratamiento antibacteriano.

Han ocurrido manifestaciones de sangrado en algunos pacientes tratados con antibióticos β -lactámicos. Algunas veces estas reacciones se han asociado con anomalías en las pruebas de coagulación, como el tiempo de coagulación, agregación plaquetaria y tiempo de protrombina y es más probable que ocurran en pacientes con insuficiencia renal (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género). Si aparecen manifestaciones de sangrado, se deberá suspender el antibiótico y el médico recomendará el tratamiento adecuado.

Este producto contiene 2.84 mEq (65 mg) de sodio por gramo de piperacilina lo que puede aumentar el ingreso total de sodio del paciente. Puede presentarse hipopotasemia en pacientes con reservas bajas de potasio o en aquellos que estén recibiendo simultáneamente medicamentos que puedan disminuir los niveles de potasio; se recomiendan determinaciones periódicas de electrolitos en dichos pacientes.

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

Al igual que con otras penicilinas, pueden ocurrir complicaciones neurológicas en forma de convulsiones (ataques), cuando se administran en altas dosis, especialmente en pacientes con daño de la función renal (ver sección Reacciones secundarias y adversas).

Al igual que con otros antibióticos, el uso de este medicamento puede conducir al crecimiento exacerbado de organismos no susceptibles, incluyendo hongos. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados durante el tratamiento. Si ocurriese superinfección se deberán tomar las medidas necesarias.

Uso en pacientes con Insuficiencia Hepática

Ver sección Dosis y vía de administración.

Insuficiencia renal

Debido al potencial nefrotóxico (ver sección Reacciones secundarias y adversas), piperacilina/tazobactam debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o pacientes en tratamiento con hemodiálisis. La dosis intravenosa y los intervalos de administración deben ajustarse al grado de deterioro de la función renal (ver sección Dosis y vía de administración).

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 de la TFG reversible en comparación con otros antibióticos. Este análisis secundario concluyó que piperacilina/tazobactam fue causa de la recuperación renal retardada en estos pacientes.

El uso concomitante de piperacilina/tazobactam y vancomicina puede estar asociado con un aumento en la incidencia de lesión renal aguda (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

Efectos sobre la capacidad de conducir y uso de maquinaria

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos en la capacidad de manejar o uso de maquinaria.

Pacientes de edad avanzada

En los pacientes de más de 65 años de edad no se incrementa el riesgo de desarrollar reacciones adversas únicamente debido a la edad. Sin embargo, la dosis se debe ajustar en presencia de insuficiencia renal.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

Estudios en animales no han demostrado teratogenicidad con la combinación piperacilina/tazobactam cuando se administraron intravenosamente; sin embargo, han demostrado toxicidad reproductiva en ratas a dosis maternalmente tóxicas con la administración intravenosa o intraperitoneal. No existen estudios adecuados y bien controlados con la combinación de piperacilina/tazobactam o con piperacilina sola o tazobactam solo en mujeres embarazadas. La piperacilina y el tazobactam cruzan la barrera placentaria. Las mujeres embarazadas solo deberán recibir tratamiento con piperacilina/tazobactam si el beneficio esperado es mayor que los posibles riesgos en la mujer embarazada y el feto.

Lactancia

La piperacilina se excreta en bajas concentraciones en la leche humana, no se han estudiado las concentraciones de tazobactam en la leche humana. Las mujeres que están amamantando deberán ser tratadas con piperacilina/tazobactam solo si los beneficios sobrepasan los posibles riesgos a la mujer y al niño.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Tabla 1. Reacciones adversas al medicamento

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas al medicamento
Infecciones e Infestaciones	Colitis pseudomembranosa, infecciones por Candida*
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Pancitopenia*, agranulocitosis, neutropenia, anemia hemolítica*, trombocitopenia, anemia*, leucopenia, trombocitosis*, eosinofilia*
Trastornos del sistema inmunitario	Choque anafilactoide*, choque anafiláctico*, reacción anafilactoide*, reacción anafiláctica*, hipersensibilidad*
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipopotasemia
Trastornos psiquiátricos	Delirio*, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, convulsiones*
Trastornos vasculares	Hipotensión, flebitis, tromboflebitis, rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Neumonía eosinofílica*, epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis, dolor abdominal, vómito, diarrea, estreñimiento, náusea, dispepsia
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis*, ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Necrólisis epidérmica tóxica*, síndrome de Stevens-Johnson*, reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)*, pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG)*, dermatitis exfoliativa*, eritema multiforme*, dermatitis bullosa, erupción, prurito, urticaria, erupción maculopapular*, púrpura
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal, nefritis tubulointersticial*

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Pirexia, reacción en el lugar de la inyección, escalofríos
Investigaciones	Prueba de Coombs directa positiva, prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activa, tiempo de protrombina prolongado, prolongación del tiempo de sangrado, disminución de albúmina en sangre, disminución de proteínas totales, disminución de glucosa en sangre, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de bilirrubina en sangre, aumento de gamma glutamil transferasa, aumento de creatinina en sangre, aumento de urea en sangre

*Reacciones adversas al medicamento (RAM) identificadas después de la comercialización

La terapia con piperacilina/tazobactam se ha asociado con el incremento de la incidencia de fiebre y erupción en los pacientes con fibrosis quística.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Relajantes musculares no despolarizantes

Existe prolongación del bloqueo neuromuscular del vecuronio cuando éste se usa concomitantemente con piperacilina. Debido a su mecanismo similar de acción, se espera que el bloqueo neuromuscular producido por cualquiera de los relajantes musculares no despolarizantes se pueda prolongar en presencia de piperacilina.

Anticoagulantes

Durante la administración simultánea de heparina, anticoagulantes orales o de otros medicamentos que afecten el sistema de coagulación sanguínea, incluyendo la función de los trombocitos, se deberán de realizar pruebas de coagulación apropiadas más frecuentemente y realizar un monitoreo regular (ver Precauciones generales).

Metotrexato

La piperacilina puede disminuir la excreción de metotrexato, por lo que los niveles séricos de metotrexato se deben monitorear para evitar toxicidad por este fármaco.

Probenecid

Igual que con otras penicilinas, la administración concurrente de probenecid y de piperacilina/tazobactam prolonga la vida media y reduce la depuración renal tanto de piperacilina como de tazobactam, sin embargo las concentraciones plasmáticas pico de cualquiera de los dos fármacos no se afecta.

Aminoglucósidos

La piperacilina ya sea sola o en combinación con tazobactam no altera significativamente la farmacocinética de la tobramicina en sujetos con función renal normal y con insuficiencia renal leve a moderada. La farmacocinética de la piperacilina, tazobactam y el metabolito M1 tampoco se alteran significativamente por la administración de tobramicina.

Vancomicina

Estudios han detectado un aumento en la incidencia de lesión renal aguda en pacientes tratados concomitantemente con piperacilina/tazobactam y vancomicina en comparación con la vancomicina sola (ver sección Precauciones generales). Algunos de estos estudios han informado que la interacción es dependiente de la dosis de vancomicina. Los expertos recomiendan una dosis 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 indicaciones, el riesgo de nefrotoxicidad también pueda aumentar debido a una interacción con piperacilina/tazobactam.

No se han observado interacciones farmacocinéticas entre la piperacilina/tazobactam y la vancomicina.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Como con otras penicilinas, la administración de piperacilina/tazobactam puede causar un resultado falso-positivo para glucosa en orina utilizando el método de reducción del cobre. Se recomienda el uso de las pruebas de glucosa basadas en las reacciones enzimáticas de la glucosa oxidasa.

En pacientes tratados con piperacilina/tazobactam, ha habido reportes de resultados falsos positivos para aspergilosis usando la prueba de inmunoensayo enzimático de *Aspergillus* (EIA, por sus siglas en inglés) de Bio-Rad Laboratories Platelia, en quienes se encontró posteriormente que estaban libres de infección por *Aspergillus*. Se han reportado reacciones cruzadas con polisacáridos no *Aspergillus* y polifuranosas con la prueba para *Aspergillus* EIA de Bio-Rad Laboratories Platelia.

Por lo tanto, los resultados positivos de las pruebas se deberán interpretar con precaución y confirmarse por otros medios diagnósticos en pacientes tratados con piperacilina/tazobactam.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTO DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Carcinogénesis

No se han realizado estudios de carcinogénesis con piperacilina, tazobactam, o ambos en combinación.

Mutagenicidad

Los estudios de mutagenicidad microbiana fueron negativos con piperacilina/tazobactam. Los estudios de síntesis de ADN no programados (UDS) fueron negativos con piperacilina/tazobactam. Los estudios sobre mutaciones puntuales en mamíferos (células ováricas de hámster chino, hipoxantina fosforribosiltransferasa [HPRT]) fueron negativos con piperacilina/tazobactam.

Los estudios de transformación celular de mamíferos (BALB/c-3T3) fueron negativos con piperacilina/tazobactam. *In vivo*, la piperacilina/tazobactam no indujo aberraciones cromosómicas en ratas con dosis intravenosa.

Los estudios de mutagenicidad microbiana con piperacilina fueron negativos. No hubo daño en el ADN en bacterias (Estudio Rec) expuestas a piperacilina. La piperacilina fue negativa en la prueba UDS. El estudio de mutación puntual de mamíferos (células de linfoma de ratón) con piperacilina fue positivo. Un estudio de transformación de células (BALB/c-3T3) con piperacilina fue negativo. *In vivo*, la piperacilina no indujo aberraciones cromosómicas en ratones con dosis intravenosa.

Los estudios de mutagenicidad microbiana con tazobactam fueron negativos. La prueba UDS con tazobactam fue negativa. El estudio de mutación puntual de mamíferos con tazobactam (célula ovárica de hámster chino HPRT) fue negativo. Otro estudio de mutación puntual de mamíferos (células de linfoma de ratón) con tazobactam fue positivo. El tazobactam fue negativo en un estudio de transformación celular (BALB/c-3T3). En un estudio de citogenética *in vitro*, (células de pulmón de hámster chino), el tazobactam fue negativo. *In vivo*, el tazobactam no indujo aberraciones cromosómicas en ratas con dosis intravenosa.

Toxicidad reproductiva

En estudios acerca del desarrollo embrio-fetal no hay evidencia de teratogenicidad después de la administración intravenosa de tazobactam o la combinación piperacilina/tazobactam; sin embargo, en ratas hubo ligeras disminuciones en el peso del feto con dosis maternalmente tóxicas.

La administración intraperitoneal de piperacilina/tazobactam se asoció con disminución en el tamaño de la camada y un aumento en la incidencia de anomalías óseas menores (retardo en la formación ósea) a dosis maternalmente tóxicas. El desarrollo peri/postnatal se afectó (bajo peso de las crías, aumento de nacimientos prematuros, aumento de mortandad en crías) concurrente con la toxicidad maternal.

Alteraciones de la fertilidad

Los estudios de reproducción en ratas no revelaron evidencia de alteraciones de la fertilidad debida a tazobactam o piperacilina/tazobactam administrados intraperitonealmente.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Piperacilina/tazobactam debe administrarse por medio de infusión intravenosa lenta (p. ej., 20-30 minutos).

- **Duración de la terapia**

La duración del tratamiento deberá ser guiada por la severidad de la infección y la evolución clínica y bacteriológica del paciente.

- **Adultos y niños de 12 años y mayores**

En general, la dosis total diaria recomendada es de 12 g de piperacilina/1.5 g de tazobactam en dosis divididas cada 6 u 8 hrs. En caso de infecciones severas se pueden administrar diariamente dosis altas de hasta 18 g de piperacilina/ 2.25 g de tazobactam en dosis divididas.

Neutropenia en población Pediátrica

Pacientes neutropénicos febriles, en combinación con un aminoglucósido:

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

Para niños que pesen más de 50 kg, seguir la guía de dosificación para adultos, con la dosis apropiada de un aminoglucósido.

Infección intraabdominal en población Pediátrica

Para niños de 2 a 12 años que pesen hasta 40 kg y con función renal normal, la dosis recomendada es de 100 mg de piperacilina/12.5 mg de tazobactam por kilogramo de peso corporal cada 8 hrs.

Para niños de 2 a 12 años, con peso mayor de 40 kg y con función renal normal seguir las recomendaciones de dosis para adultos. Se recomienda que la terapia sea por un mínimo de 5 días y un máximo de 14 días, considerando que la administración de las dosis deberá de continuar por al menos 48 horas después de la resolución clínica de signos y síntomas.

- **Uso en pacientes con insuficiencia renal**

En pacientes con insuficiencia renal o en hemodiálisis, se deberán de ajustar las dosis intravenosas y los intervalos de administración al grado de la insuficiencia renal de la siguiente manera:

Depuración de Creatinina (mL/min)	Piperacilina/Tazobactam (dosis recomendada)
>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 en tratamiento de hemodiálisis, una dosis adicional de piperacilina/tazobactam 2 g/0.25 g se debe administrar después de cada período de diálisis, ya que la hemodiálisis elimina del 30%-50% de piperacilina en 4 horas.

- **Uso en pacientes con insuficiencia hepática**

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

- **Administración concomitante de Piperacilina/Tazobactam con aminoglucósidos:**

Debido a la inactivación *in vitro* del aminoglucósido por los antibióticos β -lactámicos, se recomienda la administración de piperacilina/tazobactam y el aminoglucósido por separado.

Piperacilina/tazobactam y el aminoglucósido debe reconstituirse y diluirse por separado cuando esté indicado el tratamiento concomitante (ver Compatibilidades e Incompatibilidades).

En circunstancias donde se recomienda la administración concomitante, piperacilina/tazobactam con EDTA es compatible para la administración concomitante simultánea por medio de una infusión en un conector en “Y”, sólo con los siguientes aminoglucósidos bajo las siguientes condiciones:

Aminoglucósido	Dosis de piperacilina/tazobactam (g)	Volumen de diluyente para piperacilina/tazobactam (mL)	Rango de concentración del aminoglucósido‡ (mg/mL)	Diluyentes aceptables
Amikacina	2.25 3.375 4.5	50 100 150	1.75–7.5	sol. cloruro de sodio al 0.9% o dextrosa al 5%
Gentamicina	2.25 3.375 4.5	50 100 150	0.7–3.32	sol. cloruro de sodio al 0.9% o 5% dextrosa

‡La dosis de aminoglucósido se calculará con base en el peso del paciente, estado de la infección (seria o que pone en peligro la vida) y función renal (depuración de creatinina).

No se ha establecido la compatibilidad de piperacilina/tazobactam con otros aminoglucósidos. Sólo la concentración y diluyentes para amikacina y gentamicina con las dosis de piperacilina/tazobactam mencionadas en la tabla anterior se han establecido como compatibles para la coadministración por medio de una infusión en un conector en “Y”. La coadministración simultánea en un conector en “Y” de algún otro modo que no sea el mencionado anteriormente puede dar como resultado la inactivación del aminoglucósido por piperacilina/tazobactam.

- **Pacientes de edad avanzada**

En los pacientes de más de 65 años no se incrementa el riesgo de desarrollar reacciones adversas únicamente debido a la edad. Sin embargo, la dosis se debe ajustar en presencia de insuficiencia renal.

- **Compatibilidades e incompatibilidades**

Los diluyentes conocidos por ser compatibles con Tazocin® EF para reconstitución son:

- Agua inyectable estéril
- Solución de cloruro de sodio al 0.9%
- Solución de Dextrosa al 5%
- Solución salina bacteriostática para inyección/parabenos

La solución reconstituida de Tazocin® EF puede diluirse más hasta el volumen deseado (por ejemplo 50 mL a 150 mL) con una de las soluciones compatibles para uso intravenoso listadas a continuación:

- Solución salina inyectable al 0.9%
- Agua inyectable estéril†
- Solución de Dextrosa al 5%
- Solución de Dextrán al 6% en solución salina
- Solución de Ringer lactato
- Solución de Hartmann
- Solución de Ringer (acetato)
- Solución de Ringer (acetato/malato)

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

Cuando la piperacilina/tazobactam es usada simultáneamente con otro antibiótico (p.ej. aminoglucósidos), los medicamentos deben ser administrados por separado. La mezcla de piperacilina/tazobactam con un aminoglucósido *in vitro* puede resultar en una inactivación sustancial del aminoglucósido.

La mezcla de antibióticos β -lactámicos con aminoglucósidos *in vitro* puede resultar en una inactivación sustancial del aminoglucósido. Sin embargo, se determinó que la amikacina y gentamicina son compatibles con piperacilina/tazobactam *in vitro* en ciertos diluyentes a concentraciones específicas (ver sección Dosis y vía de administración).

Piperacilina/tazobactam no debe de mezclarse con otro medicamento en la misma jeringa o en la botella de infusión ya que no se ha establecido la compatibilidad.

NO debe usarse piperacilina/tazobactam con soluciones que contengan solo bicarbonato de sodio debido a la inestabilidad química.

Piperacilina/tazobactam no debe agregarse a productos de la sangre o hidrolizados de albúmina.

Instrucciones de manejo para reconstitución y dilución.

Para uso solamente intravenoso: Reconstituya cada frasco ampola con 20 mL de diluyente utilizando uno de los diluyentes compatibles para reconstitución. Agitar hasta disolverse. Cuando se agita constantemente, la reconstitución ocurre dentro de 5 a 10 minutos.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Síntomas

Se han reportado casos de sobredosis en etapa poscomercialización con piperacilina/tazobactam. La mayoría de los eventos adversos que se presentan son náusea, vómito, diarrea, pero estos síntomas también se han reportado con el uso de dosis recomendadas. Los pacientes pueden experimentar excitabilidad neuromuscular o convulsiones si se administra una dosis mayor que la recomendada por vía intravenosa (particularmente en presencia de falla renal).

Tratamiento

El tratamiento debe ser sintomático y de soporte de acuerdo con la historia clínica del paciente.

No se conoce ningún antídoto específico. La concentración sérica excesiva ya sea de piperacilina o de tazobactam se puede reducir mediante hemodiálisis. (ver Farmacocinética y farmacodinamia).

15. PRESENTACIONES

Caja con frasco ampola con polvo con 4 g/500 mg, sin diluyente.

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Los frascos estériles que contienen el Tazocin® EF en polvo para inyección, deben almacenarse a no más de 25°C y en lugar seco.

Después de ser reconstituido: cuándo es reconstituido como se indica, las soluciones son estables durante 24 horas a no más de 25°C o 2 días en refrigeración de 2 a 8 °C.

NO SE CONGELE. La solución no utilizada debe ser descartada.

Con agujas y jeringas esterilizadas nuevas y desechables, introduzca el diluyente en el frasco ampola, agítelo y está listo para su aplicación.

No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos, o si el cierre ha sido violado.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

Literatura exclusiva para profesionales de la salud.

Léase instructivo anexo.

Si no se administra todo el producto, deséchese el sobrante.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

ANTIBIÓTICO: El uso incorrecto de este producto puede causar resistencia bacteriana.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.
Km. 63 Carretera México Toluca,
Zona Industrial, C.P. 50140,
Toluca, México, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Número SSA: 192M2015 SSA IV
®Marca Registrada

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Ariadna Herrera Díaz
Fecha de elaboración:	29-Jun-2023
PCO que revisó:	Victor Cesar Moreno
Fecha de revisión:	25-Jul-23
Médico que revisó :	Fernando A. Silva Sánchez
Fecha de revisión:	13-julio-2023
Referencia:	CDSv33.0 (16Sep22)
Motivo y descripción del cambio:	Modificaciones en las secciones: 5. Farmacocinética y farmacodinamia y 17. Leyendas de protección

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Tazocin® EF
Piperacilina/Tazobactam
Solución
4.0 g/500 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Tazocin® EF

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Piperacilina/Tazobactam

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución inyectable

Cada frasco ampula con polvo contiene:

Piperacilina sódica equivalente a	4.0 g
Tazobactam sódico equivalente a	500 mg

Polvo liofilizado estéril para preparar solución inyectable o infusión.

Cada frasco ampula contiene un total de 2.84 mEq (65 mg) de sodio por gramo de piperacilina.

Cada frasco ampula contiene piperacilina sódica equivalente a 4 g de piperacilina y tazobactam sódico equivalente a 0.5 g de tazobactam. El producto también contiene 1 mg de edetato disódico (dihidratado) (EDTA) por frasco ampula.

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tazocin® EF está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones bacterianas sistémicas y/o locales producidas por organismos aerobios y anaerobios, Gram positivos y Gram negativos susceptibles a piperacilina/tazobactam o a piperacilina:

Adultos

- Infecciones del tracto respiratorio bajo.
- Infecciones del tracto urinario.
- Infecciones intraabdominales.
- Infecciones de piel y tejidos blandos.
- Septicemia bacteriana.
- Infecciones ginecológicas incluyendo endometritis posparto y enfermedad inflamatoria pélvica.
- Infecciones en pacientes con neutropenia grave y fiebre, se recomienda en combinación con un aminoglucósido.
- Infecciones óseas y de articulaciones.
- Infecciones polimicrobianas (microorganismos Gram positivos, Gram negativos, aerobios y anaerobios).

Niños (2 años de edad o mayores)

- Infecciones con neutropenia grave y fiebre, se recomienda en combinación con un aminoglucósido.
- Infecciones intra-abdominales.

En infecciones graves, el tratamiento empírico con piperacilina/tazobactam se puede iniciar antes de contar con los resultados de las pruebas de susceptibilidad.

Nota: Para bacteremia asociada a organismos productores de betalactamasa de espectro extendido (BLEE), ver sección Farmacocinética y farmacodinamia.

5. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquier β -lactámico (incluso penicilinas y cefalosporinas) o a los inhibidores de β -lactamasa.

6. PRECAUCIONES GENERALES

Antes de iniciar tratamiento con piperacilina/tazobactam se debe investigar cuidadosamente si existe antecedente de reacciones previas de hipersensibilidad a la penicilina, cefalosporinas y otros alérgenos. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad seria y ocasionalmente fatales (anafilácticas/anafilactoides [incluyendo choque]) en pacientes que reciben tratamiento con penicilinas incluyendo piperacilina/tazobactam. Estas reacciones se pueden presentar con mayor facilidad en pacientes con historia de sensibilidad a múltiples alérgenos. Las reacciones graves de hipersensibilidad requieren la discontinuación del antibiótico y puede requerirse de la administración de epinefrina y de otras medidas de emergencia.

La piperacilina/tazobactam puede causar reacciones cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) y pustulosis exantémica aguda generalizada (ver sección Reacciones secundarias y adversas). Si los pacientes desarrollan erupción deben tener seguimiento clínico continuo y si las lesiones progresan discontinuar piperacilina/tazobactam.

Se han observado casos raros de linfocitosis hemofagocítica (HLH, por sus siglas en inglés) después del tratamiento (>10 días) con piperacilina/tazobactam, a menudo como una complicación del síndrome DRESS. La HLH es una activación inmunitaria patológica que conduce a una inflamación sistémica excesiva y puede poner en peligro la vida, por lo que el diagnóstico temprano y el inicio rápido de la terapia inmunosupresora son esenciales. Los signos y síntomas característicos incluyen fiebre, hepatoesplenomegalia, citopenias, hiperferritinemia, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia y hemofagocitosis. Si se sospecha que la piperacilina/ tazobactam es un posible desencadenante, se debe interrumpir el tratamiento.

La colitis pseudomembranosa inducida por antibióticos puede manifestarse como diarrea severa, persistente que puede amenazar la vida. La instalación de síntomas de colitis pseudomembranosa puede ocurrir durante o después del tratamiento antibacteriano.

Han ocurrido manifestaciones de sangrado en algunos pacientes tratados con antibióticos β -lactámicos. Algunas veces estas reacciones se han asociado con anomalías en las pruebas de coagulación, como el tiempo de coagulación, agregación plaquetaria y tiempo de protrombina y es más probable que ocurran en pacientes con insuficiencia renal (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género). Si aparecen manifestaciones de sangrado, se deberá suspender el antibiótico y el médico recomendará el tratamiento adecuado.

Este producto contiene 2.84 mEq (65 mg) de sodio por gramo de piperacilina lo que puede aumentar el ingreso total de sodio del paciente. Puede presentarse hipopotasemia en pacientes con reservas bajas de potasio o en aquellos que estén recibiendo simultáneamente medicamentos que puedan disminuir los niveles de potasio; se recomiendan determinaciones periódicas de electrolitos en dichos pacientes.

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

Al igual que con otras penicilinas, pueden ocurrir complicaciones neurológicas en forma de convulsiones (ataques), cuando se administran en altas dosis, especialmente en pacientes con daño de la función renal (ver sección Reacciones secundarias y adversas).

Al igual que con otros antibióticos, el uso de este medicamento puede conducir al crecimiento exacerbado de organismos no susceptibles, incluyendo hongos. Los pacientes deben ser

cuidadosamente monitoreados durante el tratamiento. Si ocurriese superinfección se deberán tomar las medidas necesarias.

Uso en pacientes con Insuficiencia Hepática

Ver sección Dosis y vía de administración.

Insuficiencia renal

Debido al potencial nefrotóxico (ver sección Reacciones secundarias y adversas), piperacilina/tazobactam debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o pacientes en tratamiento con hemodiálisis. La dosis intravenosa y los intervalos de administración deben ajustarse al grado de deterioro de la función renal (ver sección Dosis y vía de administración).

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 de la TFG reversible en comparación con otros antibióticos. Este análisis secundario concluyó que piperacilina/tazobactam fue causa de la recuperación renal retardada en estos pacientes.

El uso concomitante de piperacilina/tazobactam y vancomicina puede estar asociado con un aumento en la incidencia de lesión renal aguda (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

Efectos sobre la capacidad de conducir y uso de maquinaria

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos en la capacidad de manejar o uso de maquinaria.

Pacientes de edad avanzada

En los pacientes de más de 65 años de edad no se incrementa el riesgo de desarrollar reacciones adversas únicamente debido a la edad. Sin embargo, la dosis se debe ajustar en presencia de insuficiencia renal.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

Estudios en animales no han demostrado teratogenicidad con la combinación piperacilina/tazobactam cuando se administraron intravenosamente; sin embargo, han demostrado toxicidad reproductiva en ratas a dosis maternas tóxicas con la administración intravenosa o intraperitoneal. No existen estudios adecuados y bien controlados con la combinación de piperacilina/tazobactam o con piperacilina sola o tazobactam solo en mujeres embarazadas. La piperacilina y el tazobactam cruzan la barrera placentaria. Las mujeres embarazadas solo deberán recibir tratamiento con piperacilina/tazobactam si el beneficio esperado es mayor que los posibles riesgos en la mujer embarazada y el feto.

Lactancia

La piperacilina se excreta en bajas concentraciones en la leche humana, no se han estudiado las concentraciones de tazobactam en la leche humana. Las mujeres que están amamantando deberán ser tratadas con piperacilina/tazobactam solo si los beneficios superan los posibles riesgos a la mujer y al niño.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Tabla 1. Reacciones adversas al medicamento

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas al medicamento
Infecciones e Infestaciones	Colitis pseudomembranosa, infecciones por Candida*
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Pancitopenia*, agranulocitosis, neutropenia, anemia hemolítica*, trombocitopenia, anemia*, leucopenia, trombocitosis*, eosinofilia*
Trastornos del sistema inmunitario	Choque anafilactoide*, choque anafiláctico*, reacción anafilactoide*, reacción anafiláctica*, hipersensibilidad*
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipopotasemia

Trastornos psiquiátricos	Delirio*, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, convulsiones*
Trastornos vasculares	Hipotensión, flebitis, tromboflebitis, rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Neumonía eosinofílica*, epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis, dolor abdominal, vómito, diarrea, estreñimiento, náusea, dispepsia
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis*, ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Necrólisis epidérmica tóxica*, síndrome de Stevens-Johnson*, reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)*, pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG)*, dermatitis exfoliativa*, eritema multiforme*, dermatitis bullosa, erupción, prurito, urticaria, erupción maculopapular*, púrpura
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal, nefritis tubulointersticial*
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Pirexia, reacción en el lugar de la inyección, escalofríos
Investigaciones	Prueba de Coombs directa positiva, prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activa, tiempo de protrombina prolongado, prolongación del tiempo de sangrado, disminución de albúmina en sangre, disminución de proteínas totales, disminución de glucosa en sangre, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de bilirrubina en sangre, aumento de gamma glutamil transferasa, aumento de creatinina en sangre, aumento de urea en sangre

*Reacciones adversas al medicamento (RAM) identificadas después de la comercialización

La terapia con piperacilina/tazobactam se ha asociado con el incremento de la incidencia de fiebre y erupción en los pacientes con fibrosis quística.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Relajantes musculares no despolarizantes

Existe prolongación del bloqueo neuromuscular del vecuronio cuando éste se usa concomitantemente con piperacilina. Debido a su mecanismo similar de acción, se espera que el bloqueo neuromuscular producido por cualquiera de los relajantes musculares no despolarizantes se pueda prolongar en presencia de piperacilina.

Anticoagulantes

Durante la administración simultánea de heparina, anticoagulantes orales o de otros medicamentos que afecten el sistema de coagulación sanguínea, incluyendo la función de los trombocitos, se deberán de realizar pruebas de coagulación apropiadas más frecuentemente y realizar un monitoreo regular (ver Precauciones generales).

Metotrexato

La piperacilina puede disminuir la excreción de metotrexato, por lo que los niveles séricos de metotrexato se deben monitorear para evitar toxicidad por este fármaco.

Probenecid

Igual que con otras penicilinas, la administración concurrente de probenecid y de piperacilina/tazobactam prolonga la vida media y reduce la depuración renal tanto de piperacilina como de tazobactam, sin embargo las concentraciones plasmáticas pico de cualquiera de los dos fármacos no se afecta.

Aminoglucósidos

La piperacilina ya sea sola o en combinación con tazobactam no altera significativamente la farmacocinética de la tobramicina en sujetos con función renal normal y con insuficiencia renal leve a

moderada. La farmacocinética de la piperacilina, tazobactam y el metabolito M1 tampoco se alteran significativamente por la administración de tobramicina.

Vancomicina

Estudios han detectado un aumento en la incidencia de lesión renal aguda en pacientes tratados concomitantemente con piperacilina/tazobactam y vancomicina en comparación con la vancomicina sola (ver sección Precauciones generales). Algunos de estos estudios han informado que la interacción es dependiente de la dosis de vancomicina. Los expertos recomiendan una dosis 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 indicaciones, el riesgo de nefrotoxicidad también pueda aumentar debido a una interacción con piperacilina/tazobactam.

No se han observado interacciones farmacocinéticas entre la piperacilina/tazobactam y la vancomicina.

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTO DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Carcinogénesis

No se han realizado estudios de carcinogénesis con piperacilina, tazobactam, o ambos en combinación.

Mutagenicidad

Los estudios de mutagenicidad microbiana fueron negativos con piperacilina/tazobactam. Los estudios de síntesis de ADN no programados (UDS) fueron negativos con piperacilina/tazobactam. Los estudios sobre mutaciones puntuales en mamíferos (células ováricas de hámster chino, hipoxantina fosforribosiltransferasa [HPRT]) fueron negativos con piperacilina/tazobactam.

Los estudios de transformación celular de mamíferos (BALB/c-3T3) fueron negativos con piperacilina/tazobactam. *In vivo*, la piperacilina/tazobactam no indujo aberraciones cromosómicas en ratas con dosis intravenosa.

Los estudios de mutagenicidad microbiana con piperacilina fueron negativos. No hubo daño en el ADN en bacterias (Estudio Rec) expuestas a piperacilina. La piperacilina fue negativa en la prueba UDS. El estudio de mutación puntual de mamíferos (células de linfoma de ratón) con piperacilina fue positivo. Un estudio de transformación de células (BALB/c-3T3) con piperacilina fue negativo. *In vivo*, la piperacilina no indujo aberraciones cromosómicas en ratones con dosis intravenosa.

Los estudios de mutagenicidad microbiana con tazobactam fueron negativos. La prueba UDS con tazobactam fue negativa. El estudio de mutación puntual de mamíferos con tazobactam (célula ovárica de hámster chino HPRT) fue negativo. Otro estudio de mutación puntual de mamíferos (células de linfoma de ratón) con tazobactam fue positivo. El tazobactam fue negativo en un estudio de transformación celular (BALB/c-3T3). En un estudio de citogenética *in vitro*, (células de pulmón de hámster chino), el tazobactam fue negativo. *In vivo*, el tazobactam no indujo aberraciones cromosómicas en ratas con dosis intravenosa.

Toxicidad reproductiva

En estudios acerca del desarrollo embrio-fetal no hay evidencia de teratogenicidad después de la administración intravenosa de tazobactam o la combinación piperacilina/tazobactam; sin embargo, en ratas hubo ligeras disminuciones en el peso del feto con dosis maternalmente tóxicas.

La administración intraperitoneal de piperacilina/tazobactam se asoció con disminución en el tamaño de la camada y un aumento en la incidencia de anomalías óseas menores (retardo en la formación ósea) a dosis maternalmente tóxicas. El desarrollo peri/postnatal se afectó (bajo peso de las crías, aumento de nacimientos prematuros, aumento de mortandad en crías) concurrente con la toxicidad maternal.

Alteraciones de la fertilidad

Los estudios de reproducción en ratas no revelaron evidencia de alteraciones de la fertilidad debida a tazobactam o piperacilina/tazobactam administrados intraperitonealmente.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Piperacilina/tazobactam debe administrarse por medio de infusión intravenosa lenta (p. ej., 20-30 minutos).

- **Duración de la terapia**

La duración del tratamiento deberá ser guiada por la severidad de la infección y la evolución clínica y bacteriológica del paciente.

- **Adultos y niños de 12 años y mayores**

En general, la dosis total diaria recomendada es de 12 g de piperacilina/1.5 g de tazobactam en dosis divididas cada 6 u 8 hrs. En caso de infecciones severas se pueden administrar diariamente dosis altas de hasta 18 g de piperacilina/ 2.25 g de tazobactam en dosis divididas.

Neutropenia en población Pediátrica

Pacientes neutropénicos febriles, en combinación con un aminoglucósido:

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

Para niños que pesen más de 50 kg, seguir la guía de dosificación para adultos, con la dosis apropiada de un aminoglucósido.

Infección intraabdominal en población Pediátrica

Para niños de 2 a 12 años que pesen hasta 40 kg y con función renal normal, la dosis recomendada es de 100 mg de piperacilina/12.5 mg de tazobactam por kilogramo de peso corporal cada 8 hrs.

Para niños de 2 a 12 años, con peso mayor de 40 kg y con función renal normal seguir las recomendaciones de dosis para adultos. Se recomienda que la terapia sea por un mínimo de 5 días y un máximo de 14 días, considerando que la administración de las dosis deberá de continuar por al menos 48 horas después de la resolución clínica de signos y síntomas.

- **Uso en pacientes con insuficiencia renal**

En pacientes con insuficiencia renal o en hemodiálisis, se deberán de ajustar las dosis intravenosas y los intervalos de administración al grado de la insuficiencia renal de la siguiente manera:

Depuración de Creatinina (mL/min)	Piperacilina/Tazobactam (dosis recomendada)
>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 en tratamiento de hemodiálisis, una dosis adicional de piperacilina/tazobactam 2 g/0.25 g se debe administrar después de cada período de diálisis, ya que la hemodiálisis elimina del 30%-50% de piperacilina en 4 horas.

- **Uso en pacientes con insuficiencia hepática**

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

- **Administración concomitante de Piperacilina/Tazobactam con aminoglucósidos:**

Debido a la inactivación *in vitro* del aminoglucósido por los antibióticos β -lactámicos, se recomienda la administración de piperacilina/tazobactam y el aminoglucósido por separado.

Piperacilina/tazobactam y el aminoglucósido debe reconstituirse y diluirse por separado cuando esté indicado el tratamiento concomitante (ver Compatibilidades e Incompatibilidades).

En circunstancias donde se recomiende la administración concomitante, piperacilina/tazobactam con EDTA es compatible para la administración concomitante simultánea por medio de una infusión en un conector en “Y”, sólo con los siguientes aminoglucósidos bajo las siguientes condiciones:

Aminoglucósido	Dosis de piperacilina/tazobactam (g)	Volumen de diluyente para piperacilina/tazobactam (mL)	Rango de concentración del aminoglucósido [‡] (mg/mL)	Diluyentes aceptables
Amikacina	2.25 3.375 4.5	50 100 150	1.75–7.5	sol. cloruro de sodio al 0.9% o dextrosa al 5%
Gentamicina	2.25 3.375 4.5	50 100 150	0.7–3.32	sol. cloruro de sodio al 0.9% o 5% dextrosa

[‡]La dosis de aminoglucósido se calculará con base en el peso del paciente, estado de la infección (seria o que pone en peligro la vida) y función renal (depuración de creatinina).

No se ha establecido la compatibilidad de piperacilina/tazobactam con otros aminoglucósidos. Sólo la concentración y diluyentes para amikacina y gentamicina con las dosis de piperacilina/tazobactam mencionadas en la tabla anterior se han establecido como compatibles para la coadministración por medio de una infusión en un conector en “Y”. La coadministración simultánea en un conector en “Y” de algún otro modo que no sea el mencionado anteriormente puede dar como resultado la inactivación del aminoglucósido por piperacilina/tazobactam.

- **Pacientes de edad avanzada**

En los pacientes de más de 65 años no se incrementa el riesgo de desarrollar reacciones adversas únicamente debido a la edad. Sin embargo, la dosis se debe ajustar en presencia de insuficiencia renal.

- **Compatibilidades e incompatibilidades**

Los diluyentes conocidos por ser compatibles con Tazocin[®] EF para reconstitución son:

- Agua inyectable estéril
- Solución de cloruro de sodio al 0.9%
- Solución de Dextrosa al 5%
- Solución salina bacteriostática para inyección/parabenos

La solución reconstituida de Tazocin[®] EF puede diluirse más hasta el volumen deseado (por ejemplo 50 mL a 150 mL) con una de las soluciones compatibles para uso intravenoso listadas a continuación:

- Solución salina inyectable al 0.9%
- Agua inyectable estéril[†]
- Solución de Dextrosa al 5%
- Solución de Dextrán al 6% en solución salina
- Solución de Ringer lactato
- Solución de Hartmann
- Solución de Ringer (acetato)
- Solución de Ringer (acetato/malato)

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

Cuando la piperacilina/tazobactam es usada simultáneamente con otro antibiótico (p.ej. aminoglucósidos), los medicamentos deben ser administrados por separado. La mezcla de

piperacilina/tazobactam con un aminoglucósido *in vitro* puede resultar en una inactivación sustancial del aminoglucósido.

La mezcla de antibióticos β -lactámicos con aminoglucósidos *in vitro* puede resultar en una inactivación sustancial del aminoglucósido. Sin embargo, se determinó que la amikacina y gentamicina son compatibles con piperacilina/tazobactam *in vitro* en ciertos diluyentes a concentraciones específicas (ver sección Dosis y vía de administración).

Piperacilina/tazobactam no debe de mezclarse con otro medicamento en la misma jeringa o en la botella de infusión ya que no se ha establecido la compatibilidad.

NO debe usarse piperacilina/tazobactam con soluciones que contengan solo bicarbonato de sodio debido a la inestabilidad química.

Piperacilina/tazobactam no debe agregarse a productos de la sangre o hidrolizados de albúmina.

Instrucciones de manejo para reconstitución y dilución.

Para uso solamente intravenoso: Reconstituya cada frasco ampula con 20 mL de diluyente utilizando uno de los diluyentes compatibles para reconstitución. Agitar hasta disolverse. Cuando se agita constantemente, la reconstitución ocurre dentro de 5 a 10 minutos.

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Síntomas

Se han reportado casos de sobredosis en etapa poscomercialización con piperacilina/tazobactam. La mayoría de los eventos adversos que se presentan son náusea, vómito, diarrea, pero estos síntomas también se han reportado con el uso de dosis recomendadas. Los pacientes pueden experimentar excitabilidad neuromuscular o convulsiones si se administra una dosis mayor que la recomendada por vía intravenosa (particularmente en presencia de falla renal).

Tratamiento

El tratamiento debe ser sintomático y de soporte de acuerdo con la historia clínica del paciente.

No se conoce ningún antídoto específico. La concentración sérica excesiva ya sea de piperacilina o de tazobactam se puede reducir mediante hemodiálisis. (ver Farmacocinética y farmacodinamia).

13. PRESENTACIONES

Caja con frasco ampula con polvo con 4 g/500 mg, sin diluyente.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

Literatura exclusiva para profesionales de la salud.

Léase instructivo anexo.

Si no se administra todo el producto, deséchese el sobrante.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

ANTIBIÓTICO: El uso incorrecto de este producto puede causar resistencia bacteriana.

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.

Km. 63 Carretera México Toluca,

Zona Industrial, C.P. 50140,

Toluca, México, México.

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Número SSA: 192M2015 SSA IV

®Marca Registrada

Para control Interno de Pfizer	
Elaboró:	Ariadna Herrera Díaz
Fecha de elaboración:	29-Jun-2023
PCO que revisó:	Victor Cesar Moreno
Fecha de revisión:	25-Jul-23
Médico que revisó :	Fernando A. Silva Sánchez
Fecha de revisión:	13-julio-2023
Referencia:	CDSv33.0 (16Sep22)
Motivo y descripción del cambio:	Modificaciones en las secciones: 5. Farmacocinética y farmacodinamia y 17. Leyendas de protección