

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAZONAM® NF LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 4,5 g
(Piperacilina Sódica/Tazobactam Sódico)

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

TAZONAM® NF

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

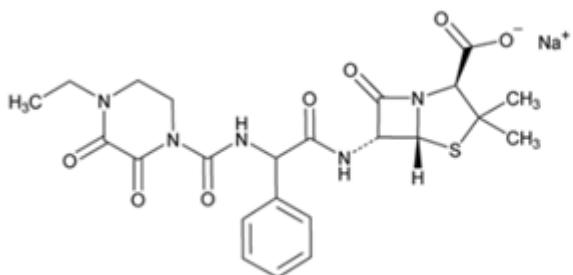
Piperacilina sódica/tazobactam sódico (DCI)

• ***Nombre químico***

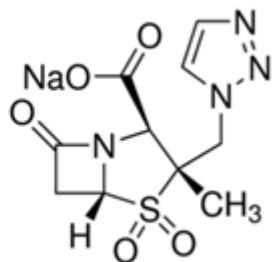
La piperacilina sódica es $(2S,5R,6R)$ -6-[(*R*)-2-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperacina-carboxamido)-2-fenilacetamido]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicielo [3.2.0] heptano-2-carboxilato sódico.

El tazobactam sódico es $(2S,3S,5R)$ -3-metil-7-oxo-3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-4-tia-1-azabicielo [3.2.0] heptano-2-carboxilato-4,4-dióxido sódico.

• ***Estructura***



Piperacilina sódica



Tazobactam sódico

• ***Fórmula molecular***

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

• ***Peso molecular***

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

• ***Características físicas***

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

El tazobactam sódico es un polvo cristalino no higroscópico, blanco a amarillo pálido.

• ***Frasco ampolla con liofilizado para reconstitución***

Cada frasco ampolla de la reformulación de piperacilina/tazobactam contiene un total de 2,84 mEq (65 mg) de sodio por gramo de piperacilina.

Cada frasco ampolla monodosis 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 (dihidrato) (EDTA) por frasco ampolla.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Liofilizado estéril para solución inyectable o para perfusión.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de infecciones polimicrobianas severas en que se sospecha presencia de microorganismos aerobios y anaerobios (intraabdominal, piel y estructura cutánea, tracto respiratorio superior e inferior, ginecología).

Adultos

- Infecciones del tracto respiratorio inferior
- Infecciones urinarias
- Infecciones intraabdominales
- Infecciones de piel y estructuras cutáneas
- Septicemia bacteriana
- Infecciones ginecológicas tales como endometritis postparto y enfermedad inflamatoria pélvica
- Infecciones neutropénicas febres en combinación con un aminoglucósido
- Infecciones óseas y articulares
- Infecciones polimicrobianas (aerobios y anaerobios grampositivos y gramnegativos)

Niños

- Infecciones neutropénicas febres en pacientes pediátricos en combinación con un aminoglucósido
- Infecciones intraabdominales en niños de 2 años o mayores

En infecciones serias, el tratamiento empírico con piperacilina/tazobactam puede iniciarse antes de conocerse los resultados de las pruebas de susceptibilidad.

Para ver información acerca de la bacteriemia debida a organismos productores de betalactamasa de espectro extendido (BLEE), ver Sección 5.1.

4.2 Posología y método de administración

Piperacilina/tazobactam debe administrarse por perfusión intravenosa lenta (por ejemplo, durante 20-30 minutos) o por inyección intravenosa lenta (durante por lo menos 3-5 minutos).

- **Duración del tratamiento**

La duración del tratamiento se basará en la gravedad de la infección y en la evolución clínica y bacteriológica del paciente.

- **Adultos y niños a partir de 12 años**

En general, la dosis total diaria recomendada es de 12 g de piperacilina/1,5 g de tazobactam administrados en dosis divididas cada 6 u 8 horas. En infecciones graves, podrán administrarse dosis de hasta 18 g de piperacilina/2,25 g de tazobactam por día en dosis divididas.

Neutropenia pediátrica

Pacientes neutropénicos febriles en combinación con un aminoglucósido:

En niños con función renal normal y menos de 50 kg de peso, la dosis deberá 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.

En niños de más de 50 kg de peso, se administrará la posología para adultos en combinación con la dosis adecuada de un aminoglucósido.

Infecciones intraabdominales pediátricas

En niños de 2 a 12 años, de hasta 40 kg de peso 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 horas.

En niños de 2 a 12 años, de más de 40 kg de peso y con función renal normal, se seguirán las recomendaciones posológicas para adultos. Se recomienda un período mínimo de 5 días y máximo de 14 días de tratamiento, considerando que la administración de la dosis deberá continuar durante por lo menos 48 horas después de la resolución de los signos y síntomas clínicos.

- **Empleo en pacientes con insuficiencia renal**

En pacientes con insuficiencia renal o sometidos a hemodiálisis, las dosis intravenosas y los intervalos de administración deberán ajustarse al grado de insuficiencia de la función renal como se muestra a continuación.

Eliminación de la creatinina (mL/min)	Piperacilina/tazobactam (dosis recomendada)
>40	No es necesario ajustar la dosis
20-40	Dosis máxima sugerida: 4 g/0,5 g cada 8 horas
<20	Dosis máxima sugerida: 4 g/0,5 g cada 12 horas

Para pacientes sometidos a hemodiálisis, se debe administrar una dosis adicional de 2 g/0,25 g de piperacilina/tazobactam a continuación de cada periodo de diálisis, debido a que la hemodiálisis remueve 30 a 50% de la piperacilina en 4 horas.

- **Empleo en pacientes con insuficiencia hepática**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática.

- **Coadministración de piperacilina/tazobactam con aminoglucósidos**

Debido a la inactivación *in vitro* del aminoglucósido por los antibióticos betalactámicos, se recomienda administrar piperacilina/tazobactam y el aminoglucósido por separado. La piperacilina/tazobactam debe reconstituirse y diluirse por separado cuando se indique tratamiento concomitante con aminoglucósidos (ver Sección 6.2).

En aquellas circunstancias en que se prefiera la coadministración, la reformulación de piperacilina/tazobactam que contiene EDTA suministrada en frascos ampolla es compatible para la coadministración simultánea por perfusión en Y únicamente con los siguientes aminoglucósidos y bajo las siguientes condiciones:

***La siguiente información sobre compatibilidad se aplica únicamente a la reformulación con EDTA:**

Aminoglucósido	Dosis de piperacilina / tazobactam (g)	Volumen 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	Cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5%
Gentamicina	2,25 3,375 4,5	50 100 150	0,7 – 3,32	Cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5%

[‡] La dosis del aminoglucósido debe basarse en el peso del paciente, el estado de la infección (seria o riesgo vital) y la función renal (depuración de creatinina).

No se ha establecido la compatibilidad de piperacilina/tazobactam con otros aminoglucósidos. Solo se ha establecido la concentración y los diluyentes para la amikacina y la gentamicina con las dosis de piperacilina/tazobactam que figuran en la tabla anterior como compatibles para la coadministración por perfusión en Y. Otra forma de coadministración simultánea por perfusión en Y fuera de la señalada precedentemente puede producir la inactivación del aminoglucósido por la piperacilina/tazobactam.

- **Población de edad avanzada**

Pacientes mayores de 65 años no tienen un riesgo aumentado de desarrollar eventos adversos únicamente por la edad. Sin embargo, la dosis debe ser ajustada si existe insuficiencia renal.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a alguno de los antibióticos betalactámicos (incluyendo penicilinas y cefalosporinas) o a los inhibidores de betalactamasas.

4.4 Advertencias especiales y precauciones para el uso

Antes de iniciar el tratamiento con piperacilina/tazobactam, es necesario efectuar un interrogatorio minucioso de reacciones previas de hipersensibilidad a las penicilinas, cefalosporinas y otros alérgenos. Se han registrado casos de reacciones serias de hipersensibilidad (anafilácticas/anafilactoides [incluso choque]) y hasta fatales, en pacientes tratados con penicilinas, incluyendo, piperacilina/tazobactam. Es más probable que estas reacciones se produzcan en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a múltiples alérgenos. Las reacciones serias de hipersensibilidad requieren la suspensión del antibiótico y podrían requerir administración de epinefrina y otras medidas de urgencia.

Piperacilina/tazobactam puede causar reacciones adversas cutáneas graves tales como el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés), y pustulosis exantemática aguda generalizada (ver sección 4.8). Si los pacientes desarrollan erupción en la piel deben ser monitoreados de cerca y el uso de piperacilina/tazobactam debe descontinuarse si las lesiones progresan.

Se han observado casos raros de linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH, por sus siglas en inglés) después del tratamiento (>10 días) con piperacilina/tazobactam, a menudo como una complicación de 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, hepatosplenomegalia, citopenias, hiperferritinemia, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia y hemofagocitosis. Si se sospecha que la piperacilina/tazobactam es un posible desencadenante, se debe interrumpir el tratamiento.

Se han notificado casos de rabdomiólisis con el uso de piperacilina/tazobactam. Si se observan signos o síntomas de rabdomiólisis, debe interrumpirse la administración de piperacilina/tazobactam e iniciarse el tratamiento adecuado.

La colitis pseudomembranosa inducida por antibióticos puede manifestarse como diarrea severa y persistente que puede llegar a representar un riesgo para la vida. Los síntomas de la colitis pseudomembranosa pueden aparecer durante o después del tratamiento antibacteriano.

Se han observado manifestaciones de sangrado en algunos pacientes tratados con antibióticos betalactámicos. En algunos casos estas reacciones estaban asociadas con anormalidades detectadas en las pruebas de coagulación, tales como: tiempo de coagulación, agregación plaquetaria y tiempo de protrombina, y es más probable que se manifiesten en pacientes con insuficiencia renal (ver Sección 4.5). En presencia de manifestaciones de sangrado, se deberá suspender la administración del antibiótico e instituir el tratamiento adecuado.

Este producto contiene 2,84 mEq (65 mg) de sodio por gramo de piperacilina, lo que puede aumentar la ingesta sódica total del paciente. Debido a la posibilidad de una hipopotasemia, se recomienda realizar determinaciones periódicas de electrolitos plasmáticos en pacientes con bajas reservas de potasio o en pacientes tratados con medicaciones concomitantes que puedan reducir los niveles de potasio en sangre.

Puede producirse leucopenia y neutropenia, especialmente durante el tratamiento prolongado; por lo tanto, deberán realizarse evaluaciones periódicas de la función hematopoyética.

Como con el tratamiento con otras penicilinas, pueden producirse complicaciones neurológicas en forma de crisis convulsivas (convulsiones) cuando se administran altas dosis de piperacilina, especialmente en pacientes con deterioro renal (ver sección 4.8).

Como con otros preparados antibióticos, el uso de este medicamento puede resultar en el sobrecrecimiento de microorganismos no susceptibles, incluyendo hongos. Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente durante la terapia. Si ocurre sobreinfección, se deben tomar las medidas apropiadas.

- **Empleo en pacientes con insuficiencia hepática**
(Ver Sección 4.2)

- **Insuficiencia renal**

Debido a su posible nefrotoxicidad (ver sección 4.8), la piperacilina/tazobactam se debe administrar con cautela en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes sometidos a hemodiálisis. Las dosis intravenosas y los intervalos de administración se deben ajustar al grado de insuficiencia de función renal (ver sección 4.2).

En un análisis secundario en el que se utilizó información de un ensayo aleatorio, de gran tamaño, multicéntrico, y controlado, cuando se examinaba la tasa de filtración glomerular (GFR, por sus siglas en inglés) después de la administración de antibióticos de uso frecuente en pacientes en estado crítico, el uso de piperacilina/tazobactam se asociaba a una tasa más baja de mejora de GFR reversible en comparación con otros antibióticos. Este análisis secundario concluyó que la piperacilina/tazobactam era la causa de la recuperación renal tardía en estos pacientes.

El uso combinado de piperacilina/tazobactam y vancomicina puede estar asociado con una mayor incidencia de insuficiencia renal aguda (ver sección 4.5).

4.5 Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

- **Relajantes musculares no despolarizantes**

La coadministración de piperacilina con vecuronio ha demostrado prolongar el bloqueo neuromuscular del vecuronio. Debido al mecanismo de acción similar, es probable que se prolongue el bloqueo neuromuscular producido por los relajantes musculares no despolarizantes en presencia de piperacilina.

- **Anticoagulantes**

Durante la administración simultánea de heparina, anticoagulantes orales y otros medicamentos con potencial de alterar el sistema de coagulación sanguínea y/o la función plaquetaria, deberán realizarse controles periódicos y determinaciones más frecuentes de los parámetros de la coagulación (ver sección 4.4).

- **Metotrexato**

La piperacilina puede reducir la depuración del metotrexato; por lo tanto, deberán controlarse los niveles séricos del metotrexato en pacientes que reciban tratamiento concomitante para evitar la toxicidad farmacológica.

- **Probenecid**

Al igual que con otras penicilinas, la administración concomitante de probenecid y piperacilina/tazobactam prolonga la vida media y disminuye la depuración renal de piperacilina y de tazobactam, pero no altera las concentraciones plasmáticas máximas de ninguno de los dos agentes.

- **Aminoglucósidos**

La administración de piperacilina sola o en combinación con tazobactam no alteró significativamente la farmacocinética de la tobramicina en pacientes con función renal normal o con disfunción renal leve a moderada. La farmacocinética de la piperacilina, del tazobactam y del metabolito M1 tampoco se vieron alterados significativamente por la administración de tobramicina.

- **Vancomicina**

Estudios han detectado una mayor incidencia de insuficiencia renal aguda en pacientes tratados concomitantemente con piperacilina/tazobactam y vancomicina en comparación con la vancomicina sola (ver sección 4.4). Algunos de estos estudios han reportado que la interacción es dependiente de la dosis de vancomicina. Las guías de expertos recomiendan la administración intensiva de vancomicina y el mantenimiento de niveles mínimos entre 15 mg/L y 20 mg/L, lo que representa un aumento con respecto a las recomendaciones de concentraciones mínimas de 5-10 mg/L. El logro de estas concentraciones a menudo requiere que los profesionales prescriban dosis de vancomicina que exceden las recomendaciones de los fabricantes. Por lo tanto, es posible que además del aumento del riesgo de nefrotoxicidad inducida por vancomicina reportado con adherencia a estas guías, el riesgo de nefrotoxicidad también pueda aumentar debido a una interacción con piperacilina/tazobactam.

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

Al igual que con otras penicilinas, la administración de piperacilina/tazobactam puede provocar una reacción falso-positiva para la glucosa en orina con el método de reducción con cobre. En consecuencia, se recomienda emplear reacciones enzimáticas de oxidasa de glucosa para la determinación de glucosuria.

Se han recibido informes de resultados positivos con el inmunoensayo enzimático con Platelia *Aspergillus* de Laboratorios Bio-Rad en pacientes tratados con piperacilina/tazobactam inyectable que posteriormente no presentaron infección por *Aspergillus*. Se han comunicado

reacciones cruzadas con polifuranosas y polisacáridos no *Aspergillus* con el inmunoensayo enzimático con Platelia *Aspergillus* de Laboratorios Bio-Rad.

Por lo tanto, los resultados positivos en pacientes tratados con piperacilina/tazobactam deben ser interpretados con precaución y confirmados por otros métodos diagnósticos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Los estudios llevados a cabo en animales no demostraron teratogenicidad con la combinación de piperacilina/tazobactam cuando fue administrada por vía intravenosa, pero han mostrado toxicidad reproductiva en ratas en dosis tóxicas para la madre cuando se administran por vía intravenosa o intraperitoneal. No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con la combinación de piperacilina/tazobactam o con piperacilina o tazobactam por separado en mujeres embarazadas. Tanto la piperacilina como el tazobactam atraviesan la placenta. Este producto deberá administrarse a mujeres embarazadas sólo si el beneficio esperado supera los posibles riesgos para la madre y el feto.

La piperacilina se excreta en la leche materna en concentraciones bajas; no se han estudiado las concentraciones de tazobactam en la leche materna. Las mujeres en período de lactancia deberán ser tratadas sólo si el beneficio esperado supera los posibles riesgos para la madre y el hijo.

4.7 Efectos en la capacidad para conducir y usar máquinas

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

4.8 Reacciones Adversas

Tabla de reacciones adversas: Reacciones Adversas al Medicamento (RAMs) por clase de órgano o sistema y categoría de frecuencia según el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencia Médica (CIOMS, por sus siglas en inglés) listado en orden decreciente de gravedad o importancia clínica dentro de cada categoría de frecuencia y clase de órgano o sistema.

Clase de órgano o sistema	Muy frecuente ≥1/10	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Poco frecuente ≥1/1000 a <1/100	Rara ≥1/10.000 a <1/1000	Frecuencia desconocida (no puede ser estimada con la información disponible)
Infecciones e infestaciones		Infección por <i>Candida</i> *		Colitis pseudomembranosa	
Trastornos en la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia, anemia*	Leucopenia	Agranulocitosis	Pancitopenia,*neutropenia, anemia hemolítica*, trombocitosis*, eosinofilia*

Clase de órgano o sistema	Muy frecuente ≥1/10	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Poco frecuente ≥1/1000 a <1/100	Rara ≥1/10.000 a <1/1000	Frecuencia desconocida (no puede ser estimada con la información disponible)
Trastornos del sistema inmune					Shock anafilactoide*, shock anafiláctico*, reacción anafilactoidea*, reacción anafiláctica*, hipersensibilidad*, síndrome de Kounis*;**
Trastornos del Metabolismo y Nutrición			Hipopotasemia		
Trastornos psiquiátricos		Insomnio			Delirio*
Trastornos del Sistema Nervioso		Cefaleas	Convulsiones*		
Trastornos Vasculares			Hipotensión, flebitis, tromboflebitis, rubor		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Epistaxis	Neumonía eosinofílica*
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Dolor abdominal, vómitos, estreñimiento, náuseas, dispepsia		Estomatitis	
Trastornos Hepatobiliares					Hepatitis*, ictericia
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Erupción, prurito	Eritema multiforme*, urticaria, erupción maculopapular*	Necrólisis epidérmica tóxica*	Síndrome de Stevens-Johnson*, reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)*, pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG)*, dermatitis exfoliativa*, dermatitis bullosa,

Clase de órgano o sistema	Muy frecuente ≥1/10	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Poco frecuente ≥1/1000 a <1/100	Rara ≥1/10.000 a <1/1000	Frecuencia desconocida (no puede ser estimada con la información disponible)
					enfermedad de IgA lineal*, púrpura
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			Artralgia, mialgia		Rabdomiólisis*
Trastornos renales y urinarios					Falla renal, nefritis tubulointersticial*
Trastornos Generales y condiciones del sitio de administración		Fiebre, reacciones en el sitio de inyección	Escalofríos		
Investigaciones		Elevación de alanina aminotransferasa, elevación de aspartato aminotransferasa, disminución de proteínas totales, disminución de albúmina en sangre, prueba directa de Coombs positiva, elevación de creatinina en sangre, elevación de la fosfatasa alcalina en sangre, elevación de nitrógeno ureico en sangre, tiempo prolongado de tromboplastina parcial activada	Disminución de glucosa en sangre, elevación de la bilirrubina en sangre, tiempo de protrombina prolongado		Tiempo de sangrado prolongado, aumento de gamma-glutamil transferasa

*Reacciones Adversas al Medicamento (RAMs) identificadas poscomercialización.

**Síndrome coronario agudo asociado a una reacción alérgica.

El tratamiento con piperacilina ha sido asociado con una mayor incidencia de fiebre y erupciones en pacientes con fibrosis quística.

4.9 Sobredosis

Síntomas

Existen informes después de la comercialización de sobredosis con piperacilina/tazobactam. La mayoría de las reacciones adversas, que incluyeron náuseas, vómitos y diarrea, también se han informado con las dosis habituales recomendadas. Los pacientes pueden presentar excitabilidad neuromuscular o convulsiones cuando se administran dosis intravenosas más altas que las recomendadas (particularmente en presencia de falla renal).

Tratamiento

El tratamiento de la sobredosis debe ser sintomático y de apoyo de acuerdo con la condición clínica del paciente.

No se conoce un antídoto específico. La hemodiálisis puede reducir las concentraciones séricas excesivas tanto de piperacilina como de tazobactam (ver Sección 5.2).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico:

Antiinfectivos para uso sistémico, combinación de penicilinas incluyendo inhibidores de las betalactamasas, Código ATC: J01C R05

Mecanismo de acción

TAZONAM® NF (piperacilina sódica estéril/tazobactam sódico) es una combinación antibiótica inyectable que consiste en un antibiótico semisintético piperacilina sódica y el inhibidor de las betalactamasas, tazobactam sódico para administración intravenosa. Así, piperacilina/tazobactam combina las propiedades de un antibiótico de amplio espectro y un inhibidor de las betalactamasas.

La piperacilina sódica, ejerce actividad bactericida mediante la inhibición de la formación del tabique y síntesis de la pared celular. La piperacilina y otros antibióticos betalactámicos bloquean la etapa terminal de la transpeptidación de la biosíntesis de peptidoglicanos de la pared celular en bacterias susceptibles mediante la interacción con las proteínas de unión a penicilina (PBPs), enzimas bacterianas que llevan a cabo esta reacción. In vitro, la piperacilina es activa frente a una variedad de bacterias aerobias grampositivas, gramnegativas y bacterias anaerobias.

La piperacilina tiene actividad reducida frente a las bacterias que albergan ciertas enzimas betalactamasas, las cuales inactivan químicamente la piperacilina y otros antibióticos betalactámicos. El tazobactam sódico, el cual tiene una actividad antimicrobiana intrínseca muy pequeña; debido a su baja afinidad por las proteínas de unión a penicilina, puede restaurar o mejorar la actividad de piperacilina frente a muchos de estos organismos resistentes. El tazobactam es un inhibidor potente de muchas betalactamasas clase A (penicilinasas, cefalosporinasas y enzimas de amplio espectro). Tiene actividad variable frente a

carbapenemasas clase A y betalactamasas clase D. No es activo frente a la mayoría decefalosporinasas clase C y es inactivo frente a metalo-betalactamasas clase B.

Dos características de piperacilina/tazobactam llevan a una actividad elevada frente a algunos organismos que albergan betalactamasas que, cuando son probadas como preparacionesenzimáticas, son menos inhibidas por tazobactam y otros inhibidores: tazobactam no inducebetalactamasas mediadas cromosómicamente en los niveles de tazobactam alcanzados con elrégimen posológico recomendado y piperacilina es relativamente refractaria a la acción dealgunas betalactamasas.

Como otros antibióticos betalactámicos, piperacilina, con o sin tazobactam, ha demostradoactividad bactericida tiempo-dependiente frente a organismos susceptibles.

Mecanismo de resistencia

Hay tres mecanismos principales de resistencia de los antibióticos betalactámicos: cambios en las PBPs blanco, resultando en una afinidad reducida por los antibióticos, destrucción del antibiótico por betalactamasas bacterianas y bajos niveles intracelulares de antibiótico debido a una entrada reducida o un eflujo de antibióticos activo.

En bacterias grampositivas, los cambios en las PBPs son un mecanismo de resistencia importante para antibióticos betalactámicos, incluyendo piperacilina/tazobactam. Este mecanismo es responsable de la resistencia a la meticilina en *Staphylococcus* y de la resistencia a la penicilina en *Streptococcus pneumoniae*, así como en el grupo *Streptococcus viridans* y en enterococos. La resistencia causada por cambios en las PBPs también ocurre, en menor medida, en las especies gramnegativas fastidiosas tales como *Haemophilus influenzae* y *Neisseria gonorrhoeae*. Piperacilina/tazobactam no es activo frente a las cepas en las cuales la resistencia a antibióticos betalactámicos es determinada por PBPs alteradas. Como se indica anteriormente, hay algunas betalactamasas que no son inhibidas por tazobactam.

Metodología para determinar la susceptibilidad *in vitro* de microorganismos a piperacilina/tazobactam

La prueba de susceptibilidad debe ser realizada utilizando métodos de laboratorio estandarizados, tales como los descritos en “*Clinical and Laboratory Standards Institute*” (CLSI, por sus siglas en inglés). Estos incluyen métodos de dilución (determinación de concentración inhibitoria mínima, CIM) y métodos de susceptibilidad de discos. Ambos CLSI y “*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*” (EUCAST, por sus siglas en inglés) proveen criterios interpretativos de susceptibilidad para algunas especies de bacterias basándose en estos métodos. Se debe tener presente que, para el método de difusión en disco, CLSI y EUCAST usan discos con diferente contenido del medicamento de piperacilina/tazobactam.

Los criterios interpretativos CLSI para susceptibilidad de piperacilina/tazobactam se describen en la siguiente tabla:

CRITERIOS INTERPRETATIVOS DE SUSCEPTIBILIDAD CLSI PARA PIPERACILINA/TAZOBACTAM

Patógeno	Concentración inhibitoria mínima (mg/L de Piperacilina) ^a				Difusión en disco ^b Zona de inhibición (Diámetro mm)			
	S	SDD	I	R	S	SDD	I	R
<i>Enterobacteriales</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
Ciertas otras no <i>Enterobacteriales</i> ^e	≤16		32-64	≥128				
<i>Haemophilus influenzae</i> y <i>Haemophilus parainfluenzae</i>	≤1		-	≥2	≥21		-	-
Anaerobios ^f	≤16		32-64	≥128	-		-	-

Fuente: Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*; CLSI document M100: ED32 2022.. Este documento se actualiza de forma anual y se puede acceder por medio de <http://clsi-m100.com/>.

S=Susceptible. SDD=Susceptible dependiente de la dosis. I=Intermedio. R= Resistente.

^a Las CIMs son determinadas usando una concentración fija de 4 mg/L de tazobactam y variando la concentración de piperacilina.

^b Las zonas de inhibición CLSI se basan en discos conteniendo 100 µg de piperacilina y 10 µg de tazobactam

^c Los puntos de corte para patógenos susceptibles se basan en un régimen de dosificación de 3,375 a 4,5 g administrados cada 6 h en una perfusión de 30 minutos. Los puntos de corte para SDD se basan en un régimen de dosificación de 4,5 g administrados cada 6 h como una perfusión de 3 h o 4,5 g administrados cada 8 h como una perfusión de 4 h.

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

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

^f Con la excepción de *Bacteroides fragilis*, la CIM es determinada por dilución en agar solamente. La susceptibilidad de *Staphylococcus aureus* a piperacilina/tazobactam está determinada por la susceptibilidad a la oxacilina (CLSI documento M100 Tabla 2C. *Staphylococcus* spp.).

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

Los microorganismos y los rangos de control de calidad para piperacilina/tazobactam para ser utilizados con la metodología CLSI y los criterios interpretativos de la prueba de susceptibilidad son descritos en la siguiente tabla:

RANGOS DE CONTROL DE CALIDAD PARA PIPERACILINA/TAZOBACTAM PARA SER UTILIZADO EN CONJUNTO CON CRITERIOS INTERPRETATIVOS DE SUSCEPTIBILIDAD CLSI		
Cepa de control de calidad	Concentración inhibitoria mínima (mg/L de Piperacilina)	Difusión en disco Zona de inhibición (diámetro en mm)
<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	-
<i>Clostridioides (anteriormente Clostridium) difficile</i> ATCC 700057	4-16 ^a	
<i>Eggerthella lenta</i> (anteriormente <i>Eubacterium lenthum</i>) ATCC 43055	4-16 ^a	

Fuente: Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. Documento CLSI M100ED32 2022.

^a Estos rangos son para dilución en agar solamente.

Información de Referencia de EUCAST

EUCAST también ha establecido puntos de corte clínicos para piperacilina/tazobactam contra algunos organismos. Al igual que CLSI, los criterios de susceptibilidad en la CIM están basados en una concentración fija de 4 mg/L de tazobactam. Sin embargo, para la determinación de la zona de inhibición, los discos contienen 30 µg de piperacilina y 6 µg de tazobactam. Las tablas de puntos de corte de EUCAST versión 12.0 2022 indican que la dosis estándar en la que se basan los puntos de corte es de 4 g de piperacilina + 0,5 g de tazobactam IV 4 veces al día o 3 veces en perfusión prolongada de 4 horas, aunque 3 veces al día IV es adecuado para algunas infecciones como ITU complicada, infecciones intraabdominales e infecciones del pie diabético cuando no son causadas por cepas resistentes a cefalosporinas de tercera generación. En algunos casos, puede estar indicada una dosis más alta (4 veces al día en infusión prolongada de 3 horas).

Los puntos de corte para piperacilina/tazobactam según EUCAST se enumeran en la tabla a continuación:

CRITERIOS INTERPRETATIVOS DE SUSCEPTIBILIDAD DE EUCAST PARA PIPERACILINA/TAZOBACTAM

Patógeno	Concentración inhibitoria mínima (mg/L de piperacilina) ^a		Difusión de disco ^b Zona de inhibición (diámetro en mm)	
	S	R	S	R
<i>Enterobacteriales</i> (anteriormente <i>Enterobacteriaceae</i>)	≤8	>8	≥20	<20
Especies de <i>Pseudomonas</i>	≤0,001 ¹	>16	≥50	<18
Especies de <i>Staphylococcus</i>	- ²	-	-	-
Especies de <i>Enterococcus</i>	- ³	-	-	-
Grupos A, B, C y G de <i>Streptococcus</i>	- ⁴	-	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	- ⁵	-	-	-
Estreptococos del grupo viridans	- ⁶	-	-	-
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,25	>0,25	≥27 ⁷	<27
<i>Moraxella catarrhalis</i>	- ⁸	-	-	-

**CRITERIOS INTERPRETATIVOS DE SUSCEPTIBILIDAD DE EUCAST PARA
PIPERACILINA/TAZOBACTAM**

Patógeno	Concentración inhibitoria mínima (mg/L de piperacilina) ^a		Difusión de disco ^b Zona de inhibición (diámetro en mm)	
	S	R	S	R
Especies de <i>Bacteroides</i> (excepto <i>B. thetaiotaomicron</i>)	≤8	>8	≥20	<20
Especies de <i>Prevotella</i>	≤0,5	>0,5	≥26	<26
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	≤0,5	>0,5	≥32	<32
<i>Clostridium perfringens</i>	≤0,5	>0,5	≥24	<24
<i>Cutibacterium acnes</i>	≤0,25	>0,25	≥27	<27
Especies de <i>Vibrio</i>	≤1	>1	≥26	<26
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	≤4	>4	≥26	<26
No relacionado con especies (PK-PD)	≤8	>16	-	-

Fuentes:

Tablas de puntos de corte clínicos de EUCAST v. 12.0, 1 Enero, 2022.

S= Susceptible. R= Resistente.

^a Las CIM se determinan utilizando una concentración fijada de 4 mg/L de tazobactam y variando la concentración de piperacilina.

^b Las zonas de inhibición de EUCAST se basan en discos con 30 µg de piperacilina y 6 µg de tazobactam.

^c Para patógenos no especificados, utilice No relacionados con especies (PK-PD).

¹ Para varios agentes, EUCAST ha introducido puntos de corte que clasifican los organismos de tipo natural (organismos sin mecanismos de resistencia adquiridos fenotípicamente detectables al agente) como "Susceptible, exposición aumentada (I)" en lugar de "Susceptible, régimen de dosificación estándar (S)". Los puntos de corte susceptibles para estas combinaciones de organismos y agentes se enumeran como puntos de corte arbitrarios "fuera de escala" de S ≤0,001 mg/L.

² La mayoría de *S. aureus* son productores de penicilinasa y algunos son resistentes a la meticilina. Cualquiera de los mecanismos los vuelve resistentes a la bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina, ampicilina, amoxicilina, piperacilina y ticarcilina. Los aislados que prueban ser susceptibles a la bencilpenicilina y la cefoxitina pueden reportarse susceptibles a todas las penicilinas. Los aislados que presentan resistencia a la bencilpenicilina pero susceptibles a la cefoxitina son susceptibles a las combinaciones de betalactámicos con inhibidores de betalactamasas, las isoxazolilpenicilinas (oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina y flucloxacilina) y la nafcilina. Para los agentes administrados por vía oral, se debe tener cuidado para lograr una exposición suficiente en el sitio de la infección. Los aislados que presentan resistencia a la cefoxitina son resistentes a todas las penicilinas. La mayoría de los estafilococos son productores de penicilinasa y algunos son resistentes a la meticilina. Cualquiera de los mecanismos los vuelve resistentes a la bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina, ampicilina, amoxicilina, piperacilina y ticarcilina. Ningún método disponible actualmente puede detectar de manera confiable la producción de penicilinasa en todas las especies de estafilococos, pero la resistencia a la meticilina se puede detectar con cefoxitina como se describe. Los *S. saprophyticus* susceptibles a la ampicilina son *mecA* negativos y susceptibles a la ampicilina, la amoxicilina y la piperacilina (sin o con un inhibidor de betalactamasa).

³ La susceptibilidad a la ampicilina, amoxicilina y piperacilina (con y sin inhibidor de betalactamasa) se puede deducir de la ampicilina. La resistencia a la ampicilina es poco común en *E. faecalis* (confirmar con CIM) pero común en *E. faecium*.

⁴ La susceptibilidad de los estreptococos de los grupos A, B, C y G a las penicilinas se deduce de la susceptibilidad a las bencilpenicilinas (indicaciones distintas de la meningitis), con excepción de la fenoximetilpenicilina y las isoxazolilpenicilinas para los estreptococos del grupo B.

**CRITERIOS INTERPRETATIVOS DE SUSCEPTIBILIDAD DE EUCAST PARA
PIPERACILINA/TAZOBACTAM**

Patógeno	Concentración inhibitoria mínima (mg/L de piperacilina) ^a		Difusión de disco ^b Zona de inhibición (diámetro en mm)	
	S	R	S	R

⁵ La prueba de detección de disco de 1 µg de oxacilina o la prueba de CIM de bencilpenicilina se deben utilizar para excluir los mecanismos de resistencia a los betalactámicos. Cuando la prueba de detección es negativa (zona de inhibición de oxacilina \geq 20 mm o CIM de bencilpenicilina \leq 0,06 mg/L), todos los betalactámicos para los que se dispone de puntos de corte clínicos, incluidos los que tienen una "Nota", pueden declararse susceptibles sin más pruebas, excepto para cefaclor que, si se informa, debe informarse como "Susceptible, exposición aumentada" (I). Cuando la detección es positiva (zona de inhibición $<$ 20 mm, o CIM de bencilpenicilina $>$ 0,06 mg/L), la adición de un inhibidor de betalactamasa no agrega beneficio clínico.

⁶ La bencilpenicilina (CIM o difusión en disco) se puede utilizar para detectar la resistencia a los betalactámicos en los estreptococos del grupo viridans. Los aislados categorizados como negativos en la detección pueden reportarse susceptibles a los agentes betalactámicos para los cuales se enumeran los puntos de corte clínicos (incluidos aquellos con "Nota"). Los aislados categorizados como positivos en la detección deben someterse a pruebas de susceptibilidad a agentes individuales o reportarse como resistentes. Para aislados negativos en la detección de bencilpenicilina (zona de inhibición \geq 18 mm o CIM \leq 0,25 mg/L), la susceptibilidad se puede deducir de la bencilpenicilina o la ampicilina. Para aislados positivos en la detección de bencilpenicilina (zona de inhibición $<$ 18 mm o CIM $>$ 0,25 mg/L), la susceptibilidad se infiere de la ampicilina.

⁷ La prueba de detección de disco de 1 unidad de bencilpenicilina se debe utilizar para excluir los mecanismos de resistencia a los betalactámicos. Cuando la prueba de detección es negativa (zona de inhibición \geq 12 mm), todas las penicilinas para las que se dispone de puntos de corte clínicos, incluidas aquellas con "Nota", se pueden informar como susceptibles sin más pruebas, excepto la amoxicilina oral y la amoxicilina-ácido clavulánico oral que, si se reportan, deben reportarse como "Susceptible, exposición aumentada" (I). Cuando la detección es positiva (zona de inhibición $<$ 12 mm), lea el borde exterior de las zonas donde una zona de inhibición clara contiene un área de crecimiento alrededor del disco.

⁸ La susceptibilidad se puede inferir de la amoxicilina-ácido clavulánico.

Los rangos de control de calidad para los puntos de corte de susceptibilidad de EUCAST se enumeran en la tabla a continuación.

**RANGOS DE CONTROL DE CALIDAD PARA PIPERACILINA/TAZOBACTAM
A SER UTILIZADOS EN CONJUNTO CON LOS CRITERIOS
INTERPRETATIVOS DE PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD DE EUCAST**

Cepa de control de calidad	Concentración inhibitoria mínima (mg/L de Piperacilina)		Difusión de disco Zona de inhibición (diámetro en mm)	
	1 - 4	21 - 27	1 - 8	23-29
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	1 - 4	21 - 27		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	1 - 8		23-29	
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49766	1		32-40	
<i>Escherichia coli</i> ATCC 35218	0,5-2		21-27	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 700603*	8-32		14-20	

**RANGOS DE CONTROL DE CALIDAD PARA PIPERACILINA/TAZOBACTAM
A SER UTILIZADOS EN CONJUNTO CON LOS CRITERIOS
INTERPRETATIVOS DE PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD DE EUCAST**

	Concentración inhibitoria mínima (mg/L de Piperacilina)	Difusión de disco Zona de inhibición (diámetro en mm)
Cepa de control de calidad		
Fuente: Comité Europeo sobre Análisis de Susceptibilidad Antimicrobiana. Control de calidad interno de rutina y extendido para la determinación de CIM y la difusión en disco recomendada por EUCAST. Versión 12.0, 2022.		
¹ Se puede usar <i>E. coli</i> ATCC 35218 o <i>K. pneumoniae</i> ATCC 700603 para verificar el componente inhibidor (ver Control de calidad de rutina para combinaciones de inhibidores betalactámicos). Utilice <i>E. coli</i> ATCC 25922 para controlar el componente piperacilina (según metodología para <i>E. coli</i>).		
[*] Normalmente se observan dos tipos de colonias para esta cepa y deben incluirse al subcultivar y probar la cepa.		

Espectro Antibacteriano (Grupos de especies relevantes de acuerdo con la susceptibilidad a piperacilina/tazobactam)**Especies Comúnmente Susceptibles****Microorganismos aerobios grampositivos**

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

Listeria monocytogenes

Staphylococcus aureus (solamente aislados susceptibles a la meticilina)

Staphylococcus spp., coagulasa negativos (solamente aislados susceptibles a la meticilina)

Streptococcus agalactiae (estreptococos, Grupo B)[†]

Streptococcus pyogenes (estreptococos, Grupo A)[†]

Microorganismos aerobios gramnegativos

Citrobacter koseri

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Proteus mirabilis

Microorganismos anaerobios grampositivos

Clostridium spp.

Eubacterium spp.

Cocos anaerobios grampositivos^{††}

Microorganismos anaerobios gramnegativos

Grupo de *Bacteroides fragilis*

Fusobacterium spp.

Porphyromonas spp.
Prevotella spp.

Especies para las que la resistencia adquirida podría ser un problema

Microorganismos aerobios grampositivos

Enterococcus faecium
Streptococcus pneumoniae^{††}
Grupo de estreptococos viridans^{††}

Microorganismos aerobios gramnegativos

Acinetobacter baumannii
Citrobacter freundii
Enterobacter spp.
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus vulgaris
Providencia spp.
Pseudomonas aeruginosa
Serratia spp.

Organismos inherentemente resistentes

Microorganismos aerobios grampositivos

Corynebacterium jeikeium

Microorganismos aerobios gramnegativos

Burkholderia cepacia
Legionella spp.
Stenotrophomonas maltophilia

Otros microorganismos

Chlamydophila pneumoniae
Mycoplasma pneumoniae

[†] Los estreptococos no son bacterias productoras de betalactamasa; la resistencia en estos organismos se debe a las alteraciones en las proteínas de unión a la penicilina (PBPs) y, por lo tanto, los aislados susceptibles a piperacilina/tazobactam son susceptibles solamente a la piperacilina. No se ha informado resistencia a la penicilina en *S. pyogenes*.

^{††} Incluidos *Anaerococcus*, *Finegoldia*, *Peptococcus*, *Peptoniphilus* y *Peptostreptococcus* spp. (CLSI M100 Ed. 29, 2019).

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

En un ensayo clínico prospectivo y 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 30 días en el tratamiento de infecciones del torrente sanguíneo debidas a *E. coli* o *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE en pacientes adultos gravemente enfermos. Un total de 23 de 187 pacientes (12,3%) aleatorizados a piperacilina/tazobactam alcanzaron el resultado primario de mortalidad a los 30 días en comparación con 7 de 191 (3,7%) aleatorizados a meropenem (diferencia de riesgo, 8,6% [IC unilateral del 97,5% - ∞ a 14,5%]; $p = 0,90$ para la no inferioridad). La resolución clínica y microbiológica en el día 4 se produjo en 121 de 177 pacientes (68,4%) del grupo de piperacilina/tazobactam en comparación con 138 de 185 (74,6%), asignados al azar a meropenem (diferencia de riesgo, -6,2% [IC del 95%, -15,5 a 3,1%]; $p = 0,19$). La causa del desequilibrio en la mortalidad no está clara. Este estudio no fue patrocinado por Pfizer.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

No aplica.

Distribución

Tanto la piperacilina como el tazobactam se unen en aproximadamente un 30% a las proteínas plasmáticas. La unión a las proteínas de la piperacilina o del tazobactam no se altera por la presencia de otros compuestos. La unión a las proteínas del metabolito del tazobactam es insignificante.

La combinación piperacilina/tazobactam se distribuye ampliamente en los tejidos y humores tales como mucosa intestinal, vesícula biliar, pulmón, bilis y huesos. Las concentraciones tisulares medias son generalmente del 50 al 100% de las correspondientes en plasma.

Metabolismo

La piperacilina se metaboliza a un metabolito desetil menor, microbiológicamente activo. El tazobactam se metaboliza a un solo metabolito microbiológicamente inactivo.

Eliminación

La piperacilina y el tazobactam se eliminan a través del riñón por filtración glomerular y secreción tubular.

La piperacilina se excreta rápidamente como medicamento inalterado, recuperándose el 68% de la dosis administrada en la orina. El tazobactam y su metabolito se eliminan principalmente por vía renal, el 80% de la dosis administrada como medicamento inalterado y el resto como su

único metabolito. La piperacilina, el tazobactam y el metabolito desetil-piperacilina también se excretan en la bilis.

Después de la administración de dosis únicas o múltiples de piperacilina/tazobactam a voluntarios sanos, la vida media plasmática de piperacilina y tazobactam osciló entre 0,7 y 1,2 horas y no se vio alterada por la dosis o la duración de la perfusión. La vida media de eliminación de la piperacilina y del tazobactam aumenta en presencia de disminución de la depuración renal.

No se detectan variaciones significativas en la farmacocinética de la piperacilina debido al tazobactam. La piperacilina parece reducir la velocidad de eliminación del tazobactam.

Poblaciones especiales

Las vidas medias de la piperacilina y del tazobactam aumentan aproximadamente un 25% y 18% respectivamente en pacientes con cirrosis hepática, en comparación con voluntarios sanos.

Las vidas medias de la piperacilina y del tazobactam aumentan en pacientes con disminución de la depuración renal de creatinina. Con depuración renal de creatinina inferior a 20 mL/min, el aumento de la vida media de la piperacilina es el doble y la de tazobactam 4 veces mayor que la observada en pacientes con función renal normal.

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

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Carcinogenicidad

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con piperacilina, tazobactam o la combinación.

Mutagenicidad

La combinación de piperacilina/tazobactam fue negativa en los ensayos de mutagenicidad microbiana, en el ensayo de síntesis de ADN no programada, en el ensayo de mutación de punto en mamíferos (locus hipoxantina fosforribosiltransferasa [HPRT] de células ováricas de hámster chino) y en el ensayo de transformación de células de mamíferos (BALB/c-3T3). *In vivo*, la combinación de piperacilina/tazobactam no indujo aberraciones cromosómicas en ratas con dosis intravenosas.

La piperacilina fue negativa en los ensayos de mutagenicidad microbiana. No se detectó daño al ADN en bacterias (ensayo Rec-mutante) expuestas a la piperacilina. La piperacilina fue negativa en el ensayo de síntesis de ADN no programada y en el ensayo de transformación celular (BALB/c-3T3). La piperacilina fue positiva en el ensayo de mutación puntual en mamíferos (células de linfoma de ratones). *In vivo*, la piperacilina no indujo aberraciones cromosómicas en ratas expuestas a dosis intravenosas.

El tazobactam fue negativo en los ensayos de mutagenicidad microbiana, en el ensayo de síntesis de ADN no programada y en el ensayo de mutación puntual en mamíferos (locus HPRT de células ováricas de hámster chino). En otro ensayo de mutación puntual en mamíferos (células de linfoma de ratones), el tazobactam fue positivo. El tazobactam fue negativo en el ensayo de transformación celular (BALB/c-3T3). En un ensayo citogenético *in vitro* (células pulmonares de hámster chino), el tazobactam fue negativo. *In vivo*, el tazobactam no indujo aberraciones cromosómicas en ratas expuestas a dosis intravenosas.

Toxicidad reproductiva

En estudios del desarrollo embriofetal no hubo evidencia de teratogenicidad posterior a la administración intravenosa de tazobactam o de la combinación de piperacilina/tazobactam; sin embargo, existió una leve disminución en el peso de los fetos a dosis maternamente tóxicas.

La administración intraperitoneal de piperacilina/tazobactam fue asociada con leves disminuciones en el tamaño de la camada y un aumento en la incidencia de anomalías menores del esqueleto (retraso en la osificación del hueso) a dosis que producen toxicidad materna. El desarrollo peri/posnatal fue defectuoso (disminución del peso de las crías, aumento de la muerte de los fetos, aumento de la mortalidad de las crías) concurrente con toxicidad materna.

Reducción de la fertilidad

Los estudios de reproducción en ratas no revelaron evidencia de daño a la fertilidad debido a la piperacilina, tazobactam o piperacilina/tazobactam cuando fue administrado intraperitonealmente.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de Excipientes

Ácido cítrico (monohidrato), edetato disódico (dihidrato) c.s.

6.2 Incompatibilidades

Las soluciones compatibles con TAZONAM® NF, para la reconstitución son:

- ◆ Cloruro de sodio al 0,9% para inyección
- ◆ Agua estéril para inyección
- ◆ Dextrosa al 5%
- ◆ Solución salina bacteriostática/Parabenos
- ◆ Agua bacteriostática/Parabenos
- ◆ Solución salina bacteriostática/alcohol bencílico
- ◆ Agua bacteriostática/alcohol bencílico

La solución reconstituida de piperacilina/tazobactam con EDTA puede ser luego diluida hasta el volumen deseado (por ejemplo, 50 mL a 150 mL) con uno de los siguientes diluyentes intravenosos compatibles:

- ◆ Cloruro de sodio al 0,9% para inyección

- ◆ Agua estéril para inyección[†]
- ◆ Dextrosa al 5%
- ◆ Dextrán al 6% en solución salina
- ◆ Solución de lactato de Ringer.
- ◆ Solución Hartmann
- ◆ Acetato de Ringer
- ◆ Acetato/malato de Ringer

[†]Volumen máximo recomendado de 50 mL de agua estéril para inyección por dosis.

Cuando se indique piperacilina/tazobactam concomitantemente con otro antibiótico (por ejemplo, aminoglucósidos), deberán administrarse por separado. La mezcla de piperacilina/tazobactam con un aminoglucósido *in vitro* puede producir una significativa inactivación del aminoglucósido.

La mezcla de un antibiótico betalactámico con uno aminoglucósido *in vitro* puede resultar en una inactivación substancial del aminoglucósido. Sin embargo, se determinó que la amikacina y la gentamicina eran compatibles con la piperacilina/tazobactam *in vitro* en ciertos diluyentes y con concentraciones específicas (Ver Sección 4.2).

La piperacilina/tazobactam no debe mezclarse con otros medicamentos en la misma jeringa o frasco de perfusión ya que no se ha establecido su compatibilidad.

Debido a la inestabilidad química, la piperacilina/tazobactam no debe emplearse con soluciones de bicarbonato de sodio.

No debe añadirse piperacilina/tazobactam a hemoderivados o hidrolizados de albúmina.

6.3 Vida útil

36 meses para el liofilizado.

6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

Consérvese a temperatura ambiente, a no más de 30 °C.

Estable por 24 horas, almacenado a no más de 25 °C, para el producto reconstituido y diluido con agua para inyectables, solución de cloruro de sodio 0,9%, solución de dextrosa 5% o solución Ringer Lactato.

Estable por 48 horas, almacenado entre 2 °C a 8 °C, para el producto reconstituido y diluido con agua para inyectables, solución de cloruro de sodio 0,9%, solución de dextrosa 5% o solución Ringer Lactato.

6.5 Naturaleza y contenido de los envases

Estuche de cartulina impreso, debidamente sellado, que contiene 1 frasco ampolla (vial) de vidrio tipo I, transparente, incoloro, rotulados, con tapón de goma butilo y sello de aluminio y botón flip-off desprendible de polipropileno, conteniendo liofilizado para solución inyectable.

6.6 Precauciones especiales para el desecho y otros manejos

Instrucciones para la reconstitución y dilución

Para administración intravenosa únicamente: Reconstituir cada frasco ampolla con el siguiente volumen de uno de los diluyentes compatibles para reconstitución. Agitar suavemente hasta su completa disolución. Cuando se agita constantemente la reconstitución ocurre luego de 5 a 10 minutos.

Tamaño del frasco ampolla de piperacilina/tazobactam	Volumen del diluyente compatible para agregar al frasco ampolla
4,50 g	20 mL

Documento de referencia utilizado para la actualización: CDS Versión 36.0

Para más información, se puede contactar con:

Laboratorios Wyeth LLC

Departamento Médico

Teléfono: 800392348