



## DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO

Título del Documento de Producto: Piperacilina sódica/tazobactam sódico  
Polvo para solución inyectable o infusión  
Documento de Producto Referencia No.: CDS versión 36.0  
Fecha de la última revisión: 02 de abril de 2024  
Reemplaza: 06 de diciembre de 2023

### 1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

TAZOCIN

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Piperacilina sódica/tazobactam sódico (INN)

#### Características físicas

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

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

#### Viales con polvo liofilizado para reconstitución

Cada vial contiene un total de 2,84 mEq (65 mg) de sodio por gramo de piperacilina.<sup>158</sup>

Vial de 4,5 g: Cada vial de dosis unitaria contiene piperacilina sódica equivalente a 4 g de piperacilina y tazobactam sódico equivalente a 0,5 g de tazobactam. Además, contiene 1 mg de edetato de sodio (dihidrato) (EDTA) por vial.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo liofilizado estéril para solución inyectable o infusión.

## **4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

TAZOCIN está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones bacterianas sistémicas y/o locales, causadas por organismos grampositivos y gramnegativos aeróbicos y anaeróbicos, susceptibles a la piperacilina/tazobactam o la piperacilina.

#### **Adultos**

- Infecciones del tracto respiratorio inferior.
- Infecciones del tracto urinario.
- Infecciones intraabdominales.
- Infecciones de la piel y las estructuras cutáneas.
- Septicemia bacteriana.
- Infecciones ginecológicas, incluidas la endometritis posparto y la enfermedad inflamatoria pélvica (EIP).
- Infecciones neutropénicas febriles. Se recomienda tratamiento en combinación con un aminoglucósido.<sup>153</sup>
- Infecciones óseas y articulares.
- Infecciones polimicrobianas (aerobios y anaerobios grampositivos y gramnegativos).

#### **Niños (2 años o mayores)**

- Infecciones neutropénicas febriles, se recomienda tratamiento en combinación con un aminoglucósido<sup>153</sup>
- Infecciones intraabdominales

En las infecciones graves, puede iniciarse el tratamiento empírico con TAZOCIN antes de tener los resultados de las pruebas de susceptibilidad.

Nota: Para la bacteremia asociada debida a organismos productores de betalactamasa extendida (ESBL, por sus siglas en inglés), ver sección 5.1.<sup>181</sup>

### **4.2 Posología y método de administración**

TAZOCIN debe administrarse mediante infusión intravenosa lenta (por ejemplo, a lo largo de 20-30 minutos) o inyección intravenosa lenta (a lo largo de por lo menos 3-5 minutos).

#### **Duración de la terapia**

La severidad de la infección y el progreso clínico y bacteriológico del paciente deben ser la

guía para la duración del tratamiento.

### **Adultos y niños con 12 años y mayores**

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

### **Neutropenia pediátrica**

Para los pacientes neutropénicos febriles, en combinación con un aminoglucósido:

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

Para los niños con un peso mayor que 50 kg, seguir la dosis adulta, en combinación con la dosis apropiada de un aminoglucósido.

### **Infección intraabdominal pediátrica**

Para los niños con edades entre los 2 y 12 años, un peso hasta 40 kg y una 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.

Para los niños con edades entre los 2 y 12 años, un peso mayor que 40 kg y una función renal normal, debe seguirse lo indicado para la dosificación adulta. Se recomienda que el tratamiento se administre por un mínimo de 5 días y un máximo de 14 días, considerando que la administración de la dosis debe continuar por lo menos 48 horas después de la resolución de los signos y síntomas clínicos.

### **Uso en los pacientes con insuficiencia renal**

En los pacientes con insuficiencia renal o en aquellos sometidos a hemodiálisis, las dosificaciones intravenosas y los intervalos de administración deben ajustarse al grado de disminución de la función renal como se detalla a continuación.<sup>4,5,6,161,163</sup>

<b>Aclaramiento de Creatinina (mL/min)</b>	<b>TAZOCIN (dosis recomendada)</b>
>40	No se necesita un ajuste de dosis
20-40	Dosis máxima indicada: 4 g/0,5 g cada 8 horas
<20	Dosis máxima indicada: 4 g/0,5 g cada 12 horas

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

### **Uso en los pacientes con insuficiencia hepática**

No se requiere algún ajuste en la dosificación para los pacientes con insuficiencia hepática.<sup>7</sup>

### **Coadministración de TAZOCIN con los aminoglucósidos**

Debido a la inactivación *in vitro* del aminoglucósido por parte de los antibióticos betalactámicos, se recomienda administrar en forma separada TAZOCIN y el aminoglucósido. TAZOCIN y el aminoglucósido deben reconstituirse y diluirse por separado cuando está indicada la terapia concomitante con aminoglucósidos (ver sección 6.1).

En aquellas circunstancias en las que se prefiera la coadministración de TAZOCIN que contiene EDTA, suministrado en viales, es compatible para la coadministración simultánea a través de un sitio de infusión en Y, solamente con los siguientes aminoglucósidos y bajo las siguientes condiciones:<sup>8</sup>

<b>Amino-glucósido</b>	<b>Dosis de TAZOCIN (g)</b>	<b>Volumen del diluyente para TAZOCIN (mL)</b>	<b>Rango de concentración del aminoglucósido<sup>‡</sup> (mg/mL)</b>	<b>Diluyentes aceptables</b>
Amikacina	2,25	50	1,75-7,5	cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5%
	3,375	100		
	4,5	150		
Gentamicina	2,25	50	0,7- 3,32	cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5% <sup>9</sup>
	3,375	100		
	4,5	150		

‡La dosis del aminoglucósido debe basarse en el peso del paciente, el estado de la infección (seria o atenta contra la vida) y la función renal (aclaramiento de la creatinina).

No se ha establecido la compatibilidad de TAZOCIN con otros aminoglucósidos. Solo se han establecido como compatibles para la coadministración a través de una infusión en Y las concentraciones y los diluyentes para la amikacina y la gentamicina con las dosificaciones de TAZOCIN indicados en el cuadro anterior. La coadministración simultánea a través de una infusión en Y de cualquier forma diferente a la indicada anteriormente puede causar una inactivación del aminoglucósido por parte de TAZOCIN.

### **Uso en adultos mayores**

Los pacientes mayores de 65 años no tienen un mayor riesgo de desarrollar efectos adversos solamente en función de su edad. No obstante, la dosificación debe ajustarse ante la presencia de insuficiencia renal.<sup>10</sup>

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a cualquiera de los antibióticos betalactámicos (incluidas las penicilinas y cefalosporinas) o a los inhibidores de las betalactamasas.

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

Antes de iniciar el tratamiento con TAZOCIN, debe indagarse cuidadosamente sobre las reacciones anteriores de hipersensibilidad a las penicilinas, cefalosporinas y otros alérgenos. Se han reportado reacciones serias y ocasionalmente mortales de hipersensibilidad (anafilácticas/anafilactoides [incluido el choque anafiláctico]) en pacientes que recibían terapia con penicilinas, incluido TAZOCIN.<sup>11,12,13</sup> Es más probable que estas reacciones ocurran en las personas con una historia de sensibilidad de varios alérgenos.<sup>14</sup> Las reacciones serias de hipersensibilidad requieren discontinuación del antibiótico y podrían requerir la administración de epinefrina y otras medidas de emergencia.

TAZOCIN puede ocasionar reacciones dermatológicas graves, tales como Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) y pustulosis exantemática aguda generalizada (ver sección 4.8). Si los pacientes desarrollan un sarpullido deben ser monitorizados estrechamente y discontinuar TAZOCIN si hay progresión de las lesiones.<sup>151,156</sup>

Se han observado casos raros de linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH, por sus siglas en inglés) después del tratamiento (> 10 días) con TAZOCIN, 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 TAZOCIN es un posible desencadenante, se debe interrumpir el tratamiento.<sup>182</sup>

Se han notificado casos de rabdomiólisis con el uso de TAZOCIN. Si se observan signos o síntomas de rabdomiólisis, debe interrumpirse la administración de TAZOCIN e iniciarse el tratamiento adecuado.<sup>186</sup>

La colitis pseudomembranosa inducida por antibióticos puede manifestarse por medio de una diarrea severa y persistente, que puede atentar contra la vida. El inicio de los síntomas de la colitis pseudomembranosa puede ocurrir durante o después del tratamiento antibacteriano.<sup>15,16</sup>

En algunos pacientes que recibieron antibióticos betalactámicos, se han visto manifestaciones de sangrado.<sup>17,18,19,20,21</sup> Algunas veces, estas reacciones se han asociado a anomalías en las pruebas de coagulación, tales como el tiempo de coagulación, la agregación plaquetaria y el tiempo de protrombina y es más probable que se presenten en los pacientes con insuficiencia renal<sup>22,23,24</sup> (ver sección 4.5). Si se presentaran las manifestaciones de sangrado, debe discontinuarse el antibiótico e instituirse la terapia apropiada.

Este producto contiene 2,84 mEq (65 mg) de sodio por gramo de piperacilina, lo que puede aumentar el consumo global de sodio de un paciente.<sup>158</sup> En los pacientes con reservas bajas de potasio o quienes están recibiendo medicamentos concomitantes que puedan reducir los niveles de potasio, puede ocurrir la hipocalcemia; en tales pacientes, es aconsejable realizar determinaciones periódicas de los electrolitos.

Puede haber leucopenia y neutropenia, especialmente durante la terapia prolongada. Por lo tanto, debe realizarse una valoración periódica de la función hematopoyética.<sup>25</sup>

Como con cualquier otro tratamiento con penicilinas, complicaciones neurológicas como convulsiones (crisis convulsivas)<sup>170</sup> pueden ocurrir cuando se administran dosis altas, especialmente en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.8).<sup>26</sup>

Como con cualquier otra preparación antibiótica, el uso de este medicamento podría resultar en sobrecrecimiento de organismos no susceptibles, incluyendo hongos. Los pacientes deben

ser monitorizados cuidadosamente durante la terapia. Si ocurre sobreinfección, se deben tomar las medidas apropiadas.

### **Uso en los pacientes con insuficiencia hepática**

(ver sección 4.2)

### **Insuficiencia renal**

Debido a su posible nefrotoxicidad (ver sección 4.8), piperacilina/tazobactam se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal o en sujetos con hemodiálisis. La dosificación intravenosa y los intervalos de administración se deben ajustar al grado de insuficiencia de la función renal (ver sección 4.2).

En un análisis secundario con el uso de datos de un ensayo aleatorizado, controlado, multicéntrico de gran tamaño cuando se examinó la tasa de filtración glomerular (GFR, por sus siglas en inglés) luego de la administración de antibióticos de uso frecuente en pacientes en estado crítico, el uso de piperacilina/tazobactam se relacionó con una tasa inferior de mejora de GFR reversible en comparación con otros antibióticos. Este análisis secundario concluyó que piperacilina/tazobactam fue una causa de retraso en la recuperación renal en estos pacientes.<sup>162,164</sup>

El uso concomitante de piperacilina/tazobactam y vancomicina puede estar asociado con un aumento en la incidencia de lesión renal aguda<sup>167</sup> (ver sección 4.5).

## **4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción**

### **Relajantes Musculares no Despolarizantes**

Cuando la piperacilina se usa concomitantemente con el vecuronio, se la ha implicado en prolongar el bloqueo neuromuscular del vecuronio.<sup>27,28</sup> Debido a su mecanismo de acción similar, se espera que el bloqueo neuromuscular producido por cualquiera de los relajantes musculares no despolarizantes pudiera prolongarse en presencia de la piperacilina.

### **Anticoagulantes<sup>168</sup>**

Durante la administración simultánea de heparina, anticoagulantes orales y otros medicamentos que pueden afectar el sistema de coagulación sanguínea, incluida la función plaquetaria, deben realizarse las pruebas apropiadas de coagulación con mayor frecuencia y deben monitorearse en forma regular<sup>19</sup> (ver sección 4.4).

## **Metotrexato**

La piperacilina puede reducir la excreción del metotrexato,<sup>29,30</sup> por lo tanto, deben monitorearse los niveles séricos del metotrexato en los pacientes para evitar la toxicidad por el medicamento.

## **Probenecid**

Al igual que con otras penicilinas, la administración concurrente del probenecid y TAZOCIN produce una vida media más prolongada y un menor aclaramiento renal tanto de la piperacilina como del tazobactam; sin embargo, no se afectan las concentraciones plasmáticas pico de ninguno de los medicamentos.<sup>31</sup>

## **Aminoglucósidos**

La piperacilina, ya sea sola o con el tazobactam, no afecta significativamente la farmacocinética de la tobramicina en los sujetos con una función renal normal y con una insuficiencia renal leve o moderada.<sup>32</sup> La administración de la tobramicina tampoco altera significativamente la farmacocinética de la piperacilina, el tazobactam o el metabolito M1.<sup>32</sup>

## **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<sup>157</sup> (ver sección 4.4). Algunos de estos estudios han informado que la interacción es dependiente de la dosis de vancomicina. Las indicaciones de los expertos<sup>165,166</sup> 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 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 indicaciones, el riesgo de nefrotoxicidad también pueda aumentar debido a una interacción con piperacilina/tazobactam.<sup>167</sup>

No se han observado interacciones farmacocinéticas entre TAZOCIN y la vancomicina.<sup>33</sup>

Al igual que con otras penicilinas, la administración de TAZOCIN puede causar una reacción falso-positiva para la glucosa en orina cuando se usa el método de reducción del cobre. Se

recomienda entonces utilizar pruebas para la glucosa basadas en las reacciones enzimáticas con la glucosa oxidasa.<sup>34</sup>

Ha habido reportes de resultados falsos-positivos en las pruebas con el inmunoensayo enzimático (EIA, por sus siglas en inglés) para *Aspergillus* de Bio-Rad Laboratories Platelia en pacientes que recibieron una inyección de TAZOCIN y posteriormente se encontró que no tenían una infección por *Aspergillus*. Se han reportado reacciones cruzadas con polisacáridos y polifuranosas que no son de *Aspergillus* con la prueba EIA para *Aspergillus* de Bio-Rad Laboratories Platelia.

Por lo tanto, es necesario interpretar cuidadosamente los resultados positivos de la prueba en los pacientes que reciben TAZOCIN y deben confirmarse por medio de otros métodos diagnósticos.<sup>35,36,37,38</sup>

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

Estudios en animales no han demostrado teratogenicidad con la combinación de piperacilina/tazobactam, administrado de forma intravenosa; sin embargo, han demostrado toxicidad reproductiva en ratas a dosis tóxicas maternas o para la madre con la administración intravenosa o intraperitoneal.<sup>39,40,41,42,43,44,45</sup> No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas con la combinación de piperacilina/tazobactam o con la piperacilina o el tazobactam por sí solos. La piperacilina y el tazobactam cruzan la placenta.<sup>46,47,48,49</sup> Las mujeres embarazadas deben recibir este tratamiento solo si el beneficio esperado es mayor que los riesgos posibles para la mujer embarazada y el feto.

La piperacilina se excreta en concentraciones bajas en la leche humana; las concentraciones del tazobactam no se han estudiado.<sup>50,51</sup> Las mujeres que amamantan deben recibir este tratamiento solo si el beneficio esperado es mayor que los riesgos posibles para la mujer y el niño.

#### **4.7 Efectos sobre la habilidad para manejar y usar máquinas**

No se han realizado estudios sobre el efecto en la capacidad para conducir u operar maquinaria.

#### **4.8 Efectos indeseables**

**Tabla 1. Reacciones adversas al medicamento (RAM) Ordenadas por Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC, por sus siglas en inglés) y Categorías de Frecuencia del CIOMS Enumeradas en Orden Decreciente de Gravedad Médica o Importancia Clínica Dentro de Cada Categoría de Frecuencia y por SOC<sup>155,156,170,184,185</sup>**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Muy común ≥1/10</b>	<b>Común ≥1/100 a &lt;1/10</b>	<b>Poco común ≥1/1000 a &lt;1/100</b>	<b>Infrecuente ≥1/10.000 a &lt;1/1000</b>	<b>Frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>		infección por <i>Candida</i> <sup>*52</sup>		colitis pseudomembranosa <sup>85</sup>	
<b>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</b>		trombocitopenia <sup>55</sup> , anemia <sup>*56</sup>	leucopenia <sup>53</sup>	agranulocitosis <sup>60</sup>	pancitopenia <sup>*62</sup> , neutropenia <sup>54</sup> , anemia hemolítica <sup>*59</sup> , trombocitosis <sup>*65</sup> , eosinofilia <sup>*58</sup>
<b>Trastornos del sistema inmune</b>					choque anafilactoide <sup>*11</sup> , choque anafiláctico <sup>*11</sup> , reacción anafilactoide <sup>*11</sup> , reacción anafiláctica <sup>*11</sup> , hipersensibilidad <sup>*66</sup> , síndrome de Kounis <sup>*,**184</sup>
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>			hipocalcemia <sup>70</sup>		
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		insomnio <sup>72</sup>			delirio <sup>*168</sup>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		dolor de cabeza <sup>71</sup>	crisis convulsiva <sup>*171</sup>		
<b>Trastornos vasculares</b>			hipotensión <sup>73</sup> , flebitis <sup>74</sup> , tromboflebitis <sup>75</sup> , ruborización <sup>76</sup>		
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				epistaxis <sup>57</sup>	neumonía eosinofílica <sup>*159,160</sup>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	diarrea <sup>77</sup>	dolor abdominal <sup>84</sup> , vómito <sup>79</sup> , estreñimiento <sup>80</sup> , náusea <sup>78</sup> , dispepsia <sup>81</sup>		estomatitis <sup>83</sup>	
<b>Trastornos hepatobiliares</b>					hepatitis <sup>*91</sup> , ictericia <sup>82</sup>

<b>Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos</b>		erupción <sup>92</sup> , prurito <sup>93</sup>	eritema multiforme <sup>*96</sup> , urticaria <sup>94</sup> , erupción maculopapular <sup>*155</sup>	necrólisis epidérmica tóxica <sup>*98</sup>	Síndrome de Stevens- Johnson <sup>*97</sup> , reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (por sus siglas en inglés, DRESS) <sup>*156</sup> , pustulosis exantematosa generalizada aguda (por sus siglas en inglés, AGEP) <sup>*156</sup> , dermatitis exfoliativa <sup>*159,160</sup> , dermatitis bullosa <sup>95</sup> , enfermedad por IgA lin eal <sup>*187</sup> , púrpura <sup>57</sup>
<b>Trastornos musculoesqueléticos y tejido conectivo</b>			artralgia <sup>99</sup> , mialgia <sup>100</sup>		rabdomiólisis <sup>*186</sup>
<b>Trastornos renales y urinarios</b>					insuficiencia renal <sup>103</sup> , nefritis tubulointersticial <sup>*102</sup>
<b>Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración</b>		pirexia <sup>105</sup> , reacción en el sitio de la inyección <sup>106</sup>	escalofríos <sup>107</sup>		
<b>Investigaciones</b>		aumento de la alanina aminotransferasa <sup>86</sup> , aumento del aspartato aminotransferasa <sup>87</sup> , disminución de las proteínas totales <sup>69</sup> , disminución de la albúmina sanguínea <sup>67</sup> , prueba de Coombs directa positiva <sup>61</sup> , aumento de la creatinina sanguínea <sup>101</sup> , aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea <sup>89</sup> , aumento de la urea sanguínea <sup>104</sup> , prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activada <sup>63</sup>	disminución de la glucosa sanguínea <sup>68</sup> , aumento de la bilirrubina sanguínea <sup>88</sup> , prolongación del tiempo de protrombina <sup>64</sup>		Prolongación del tiempo de sangrado <sup>57</sup> , aumento de la gama- glutamyl transferasa <sup>90</sup>

\*Reacciones adversas al medicamento (RAM) identificada postcomercialización.

\*\*Síndrome coronario agudo asociado a una reacción alérgica.

**Se ha asociado a la terapia con piperacilina con una incidencia aumentada de fiebre y sarpullido en pacientes con fibrosis quística.** <sup>19,108,109,110,111</sup>

## 4.9 Sobredosis

### Síntomas

Ha habido reportes posteriores a la comercialización de sobredosis con TAZOCIN. En la mayor parte de los eventos adversos, hubo náuseas, vómito y diarrea, lo que también se ha reportado con las dosificaciones usuales recomendadas. Los pacientes pueden presentar excitabilidad neuromuscular o convulsiones si se administran dosis mayores que las recomendadas por vía intravenosa (particularmente si hay insuficiencia renal).<sup>111,112,113</sup>

### Tratamiento

El tratamiento debe ser de soporte y sintomático, según la presentación clínica del paciente.

No se conoce algún antídoto específico. Se puede reducir la concentración excesiva de la piperacilina o el tazobactam en el suero mediante la hemodiálisis<sup>114,115</sup> (ver sección 5.2).

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### Grupo Farmacoterapéutico

Productos antibacterianos de uso sistémico, combinaciones de penicilinas, entre ellas, inhibidores de la betalactamasa; código ATC: J01C R05

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

#### Mecanismo de Acción

TAZOCIN (piperacilina sódica/tazobactam sódico estéril) es una combinación antibacteriana inyectable, que consiste en el antibiótico semisintético piperacilina sódica y el inhibidor de la betalactamasa tazobactam sódico para administración intravenosa. Además, piperacilina/tazobactam combinan las propiedades de un antibiótico de amplio espectro y un inhibidor de la betalactamasa.<sup>152</sup>

La piperacilina sódica ejerce una actividad bactericida al inhibir la formación del tabique y la síntesis de la pared celular.<sup>172</sup> La piperacilina y otros antibióticos betalactámicos bloquean el paso de transpeptidación terminal de la biosíntesis del peptidoglucano de la pared celular en bacterias susceptibles al interactuar con proteínas de unión a la penicilina (PBP, por sus siglas en inglés), las enzimas bacterianas que llevan a cabo esta reacción.<sup>173</sup> *In vitro*, la piperacilina es activa contra diversas bacterias aerobias y anaerobias grampositivas y gramnegativas.<sup>152,173,174,175</sup>

La piperacilina tiene una actividad reducida contra las bacterias que albergan ciertas enzimas betalactamasas, que inactivan químicamente la piperacilina y otros antibióticos betalactámicos. Tazobactam sódico, que tiene muy poca actividad antimicrobiana intrínseca, debido a su baja afinidad por las PBP, puede restaurar o mejorar la actividad de la piperacilina contra muchos de estos organismos resistentes. Tazobactam es un inhibidor potente de muchas clases de betalactamasas de clase A (penicilinasas, cefalosporinasas y enzimas de amplio espectro).<sup>173,176</sup> Tiene una actividad variable contra las carbapenemasas de clase A y betalactamasas de clase D. No es activo contra la mayoría de las cefalosporinasas de clase C y es inactivo contra las metalobetalactamasas de clase B.<sup>152,176,180</sup>

Dos características de la combinación de piperacilina/tazobactam provocan mayor actividad contra algunos organismos que albergan betalactamasas que, cuando se someten a pruebas como preparados enzimáticos, resultan menos inhibidos por tazobactam y otros inhibidores: tazobactam no induce las betalactamasas mediadas cromosómicamente a niveles de tazobactam alcanzados con el régimen de dosificación recomendado<sup>174</sup> y la piperacilina es relativamente resistente a la acción de algunas betalactamasas.<sup>152,173,180</sup>

Al igual que otros antibióticos betalactámicos, la piperacilina, con o sin tazobactam, demuestra actividad bactericida dependiente del tiempo contra los organismos susceptibles.<sup>152,177,180</sup>

### **Mecanismo de Resistencia**

Existen tres mecanismos de resistencia principales a los antibióticos betalactámicos: los cambios en las PBP objetivo que provocan una afinidad reducida a los antibióticos, la destrucción de los antibióticos por parte de las betalactamasas bacterianas y los niveles antibióticos intracelulares bajos causados por la captación reducida o el eflujo activo de los antibióticos.<sup>152,173,174,180</sup>

En las bacterias grampositivas, los cambios en las PBP son un mecanismo principal de resistencia a los antibióticos betalactámicos, entre ellos, piperacilina/tazobactam. Este mecanismo es responsable de la resistencia a la meticilina en estafilococos y la resistencia a la penicilina en *Streptococcus pneumoniae* así como en estreptococos y enterococos del grupo *viridans*.<sup>178</sup> La resistencia causada por cambios en las PBP también ocurre en menor medida en especies gramnegativas selectivas, tales como *Haemophilus influenzae* y *Neisseria gonorrhoeae*.<sup>179</sup> La combinación de piperacilina/tazobactam no es activa contra las cepas donde la resistencia a los antibióticos betalactámicos está determinada por las PBP alteradas. Como se indica más arriba, existen algunas betalactamasas que no se inhiben con tazobactam.<sup>152,176,180</sup>

## Metodología para Determinar la Susceptibilidad *In Vitro* de las Bacterias para Piperacilina/Tazobactam

Se deben llevar a cabo pruebas de susceptibilidad mediante métodos de laboratorio estandarizados, tales como las descritas por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI, por sus siglas en inglés). Estos incluyen los métodos de dilución (determinación de la concentración de inhibición mínima [MIC, por sus siglas en inglés]) y métodos de susceptibilidad del disco. Tanto el CLSI como el Comité Europeo de Evaluación de Susceptibilidad Antimicrobiana (EUCAST, por sus siglas en inglés) proporcionan criterios para la interpretación de la susceptibilidad para algunas especies bacterianas con base en estos métodos. Cabe destacar que, para el método de difusión en disco, el CLSI y el EUCAST utilizan discos con diferentes contenidos del medicamento de piperacilina y tazobactam.<sup>152,180</sup>

### Información de Referencia del CLSI

Los criterios de interpretación del CLSI para la prueba de susceptibilidad de piperacilina/tazobactam se enumeran en la siguiente tabla:

**Criterios Para La Interpretación De Susceptibilidad Del CLSI para Piperacilina/Tazobactam<sup>183</sup>**

Patógeno	Concentración de inhibición mínima (mg/L de piperacilina) <sup>a</sup>				Zona de inhibición del disco <sup>b</sup> de difusión (diámetro en mm)			
	S	SDD	I	R	S	SDD	I	R
<i>Enterobacterias</i> <sup>c</sup>	≤8	16		≥32	≥25	21-24		≤20
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <sup>d</sup>	≤16		32-64	≥128	≥21		15-20	≤14
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤16		32-64	≥128	≥21		18-20	≤17
Ciertos otros no <i>Enterobacterias</i> <sup>e</sup>	≤16		32-64	≥128				
<i>Haemophilus influenzae</i> y <i>Haemophilus parainfluenzae</i>	≤1		-	≥2	≥21		-	-
Anaerobios <sup>f</sup>	≤16		32-64	≥128	-		-	-

---

Fuente: Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. Documento del CLSI M100:ED32 2022. Este documento es actualizado anualmente y se puede acceder en <http://clsi-m100.com/>.

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

<sup>a</sup> Las MIC se determinan mediante el uso de una concentración fija de 4 mg/L de tazobactam y con variación de la concentración de piperacilina.

<sup>b</sup> Las zonas de inhibición del CLSI se basan en discos que contienen 100 µg de piperacilina y 10 µg de tazobactam.

<sup>c</sup> Los puntos de corte para susceptibilidad se basan en un régimen de dosificación de 3,375- 4,5 g administrados cada 6 h como una infusión de 30 minutos. Los puntos de corte para el 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.

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

<sup>e</sup> Consulte el documento del CLSI M100, Tabla 2B-5, para conocer la lista de organismos incluidos.

<sup>f</sup> Con excepción de *Bacteroides fragilis*, las MICs se determinan únicamente por dilución en agar.

La susceptibilidad de *Staphylococcus aureus* a piperacilina/tazobactam está determinada por la susceptibilidad a oxacilina (documento CLSI M100 Tabla 2C. *Staphylococcus* spp.).

---

Los procedimientos de prueba de susceptibilidad estandarizados requieren el uso de microorganismos de control de calidad para controlar los aspectos técnicos de los procedimientos de prueba. Los microorganismos de control de calidad son cepas específicas con propiedades biológicas intrínsecas relacionadas con mecanismos de resistencia y su expresión genética dentro del microorganismo; las cepas específicas utilizadas para el control de calidad en la prueba de susceptibilidad no son clínicamente significativas.<sup>152</sup>

Los organismos y los intervalos de control de calidad de piperacilina/tazobactam a utilizar con la metodología y los criterios de interpretación de la prueba de susceptibilidad del CLSI se enumeran en la siguiente tabla:

**Intervalos De Control De Calidad Para Piperacilina/Tazobactam A Utilizar Junto Con Los Criterios De Interpretación De La Prueba De Susceptibilidad Del CLSI<sup>183</sup>**

<b>Cepa de control de calidad</b>	<b>Concentración de inhibición mínima(mg/L de piperacilina)</b>	<b>Diámetro de la zona de inhibición de difusión del disco (diámetro en mm)</b>
<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 <sup>a</sup>	-
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	4-16 <sup>a</sup>	-
<i>Clostridioides</i> (anteriormente <i>Clostridium</i> ) <i>difficile</i> ATCC 700057	4-16 <sup>a</sup>	
<i>Eggerthella lenta</i> (anteriormente <i>Eubacterium lentum</i> ) ATCC 43055	4-16 <sup>a</sup>	

Fuente: Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. Documento del CLSI M100ED32. 2022.

<sup>a</sup>Estos rangos son para dilución en agar únicamente.

## **Espectro Antibacteriano (Grupos de especies relevantes según susceptibilidad a piperacilina/tazobactam)**

### **Especies Comúnmente Susceptibles**

Microorganismos grampositivos aerobios:

*Enterococcus faecalis* (aislados susceptibles a la ampicilina o penicilina únicamente)  
*Listeria monocytogenes*  
*Staphylococcus aureus* (aislados susceptibles a la meticilina únicamente)  
*Staphylococcus* spp., coagulasa negativa (aislados susceptibles a la meticilina únicamente)  
*Streptococcus agalactiae* (estreptococos del grupo B)<sup>†</sup>  
*Streptococcus pyogenes* (estreptococos del grupo A)<sup>†</sup>

Microorganismos gramnegativos aerobios:

*Citrobacter koseri*  
*Haemophilus influenzae*  
*Moraxella catarrhalis*  
*Proteus mirabilis*

Microorganismos grampositivos anaerobios:

*Clostridium* spp.  
*Eubacterium* spp.  
*Cocos grampositivos anaerobios*<sup>††</sup>

Microorganismos gramnegativos anaerobios:

Grupo de *Bacteroides fragilis*  
*Fusobacterium* spp.  
*Porphyromonas* spp.  
*Prevotella* spp.

### **Especies para las cuales la resistencia adquirida puede ser un problema**

Microorganismos grampositivos aerobios:

*Enterococcus faecium*  
*Streptococcus pneumoniae*<sup>††</sup>  
Estreptococos del grupo *viridans*<sup>††</sup>

Microorganismos gramnegativos 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 grampositivos aerobios

*Corynebacterium jeikeium*

Microorganismos gramnegativos aerobios

*Burkholderia cepacia*  
*Legionella* spp.  
*Stenotrophomonas maltophilia*

Otros microorganismos

*Chlamydophila pneumoniae*  
*Mycoplasma pneumoniae*

† Los estreptococos no son bacterias que producen betalactamasas; la resistencia en estos organismos se debe a alteraciones en las proteínas de unión a la penicilina (PBPs) y, por lo tanto, los aislados susceptibles a piperacilina/tazobactam son susceptibles a la piperacilina sola. No se ha reportado resistencia a la penicilina en *S. pyogenes*.

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

## **Ensayo MERINO (infecciones del torrente sanguíneo debido a organismos productores de ESBL)**

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 de 30 días en el tratamiento de las infecciones del torrente sanguíneo debido al *E. coli* productor de ESBL o *Klebsiella pneumoniae* en pacientes adultos críticamente enfermos. Un total de 23 de 187 pacientes (12,3%) aleatorizados a piperacilina/tazobactam alcanzaron el resultado primario de mortalidad a los 30 días, comparado con 7 de 191 (3,7%) aleatorizados a meropenem (diferencia de riesgo, 8,6% [IC unilateral del 97,5% – ∞ al 14,5%]; P = 0,90 para la no inferioridad). En el día 4 se produjo resolución clínica y microbiológica en 121 de 177 pacientes (68,4%) en el grupo de piperacilina/tazobactam, frente a 138 de 185 (74,6%), aleatorizados a meropenem (diferencia de riesgo, -6,2% [IC 95%, -15,5 a 3,1%]; P = 0,19). La causa del desequilibrio en la mortalidad no es clara. Este estudio no fue patrocinado por Pfizer.<sup>181</sup>

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### **Distribución**

Tanto la piperacilina como el tazobactam se unen a las proteínas plasmáticas en aproximadamente un 30%.<sup>120,121,122</sup> La unión de tanto la piperacilina como del tazobactam a las proteínas no se afecta ante la presencia del otro compuesto.<sup>122</sup> La unión a las proteínas del metabolito del tazobactam es insignificante.

TAZOCIN se distribuye ampliamente en los tejidos y fluidos corporales, como la mucosa gástrica, la vesícula biliar, el pulmón, la bilis y el hueso.<sup>121,123,124,125,126,127,128,129,130</sup> Las concentraciones tisulares medias generalmente son del 50% al 100% de las concentraciones plasmáticas.<sup>123</sup>

### **Metabolismo**

La piperacilina se metaboliza para producir un metabolito menor (desetilpiperacilina), que es activo microbiológicamente.<sup>120,131</sup> El tazobactam se metaboliza para producir un único metabolito, que se ha encontrado es microbiológicamente inactivo.<sup>120</sup>

### **Eliminación**

La piperacilina y el tazobactam se eliminan a través del riñón, por medio de la filtración glomerular y la secreción tubular.<sup>120</sup>

La piperacilina se excreta rápidamente en forma del medicamento sin cambio y el 68% de la dosis administrada aparece en la orina. El tazobactam y su metabolito se eliminan principalmente mediante la excreción renal y el 80% de la dosis administrada aparece en la orina como medicamento sin cambio y el resto como el metabolito único. La piperacilina, el tazobactam y la desetilpiperacilina también se secretan en la bilis.<sup>116,132,133</sup>

Tras la administración de dosis únicas o múltiples de TAZOCIN en sujetos sanos, la vida media plasmática de la piperacilina y el tazobactam varió entre 0,7 y 1,2 horas, sin que la dosis o la duración de la infusión la afectaran.<sup>134,135</sup> Las vidas medias de eliminación de la piperacilina y el tazobactam aumentan conforme se reduce el aclaramiento renal.<sup>5,6,136,137,138</sup>

No hay cambios significativos en la farmacocinética de la piperacilina debidos al tazobactam.<sup>139,140</sup> Pareciera que la piperacilina reduce la tasa de eliminación del tazobactam.<sup>120</sup>

### **Poblaciones especiales**

En los pacientes con cirrosis hepática, las vidas medias de la piperacilina y el tazobactam aumentan alrededor del 25% y el 18%, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos.<sup>141</sup>

Las vidas medias de la piperacilina y el tazobactam aumentan conforme disminuye el aclaramiento de la creatinina.<sup>6,136,137</sup> El aumento de la vida media es del doble y cuatro veces mayor para la piperacilina y el tazobactam, respectivamente, con un aclaramiento de la creatinina menor que 20 mL/min, en comparación con los pacientes con una función renal normal.<sup>136</sup>

La hemodiálisis elimina el 30% al 50% de la piperacilina/tazobactam con un 5% adicional de la dosis de tazobactam se elimina como el metabolito del tazobactam.<sup>114,142,143</sup> La diálisis peritoneal remueve aproximadamente el 6% y 21% de la dosis de la piperacilina y el tazobactam, respectivamente y hasta el 18% de la dosis del tazobactam se elimina como el metabolito del tazobactam.<sup>143</sup>

## **5.3 Datos preclínicos de seguridad**

### **Carcinogenicidad**

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con la piperacilina, el tazobactam o la combinación.

## Mutagenicidad

La combinación de piperacilina/tazobactam fue negativa en ensayos de mutagenicidad microbiana. La combinación de piperacilina/tazobactam fue negativa en la prueba de síntesis del ADN no programada (UDS, por sus siglas en inglés). La combinación de piperacilina/tazobactam fue negativa en un ensayo de mutación mamífera puntual (en células de ovario de hámster chino hipoxantina fosforribosiltransferasa [HPRT]).

La combinación de piperacilina/tazobactam fue negativa en un ensayo de transformación de células de mamíferos (BALB/c-3T3). *In vivo*, la combinación de piperacilina/tazobactam no indujo aberraciones cromosómicas en ratas dosificadas intravenosamente.

La piperacilina fue negativa en los ensayos de mutagenicidad microbiana. No hubo daños en el ADN de las bacterias (ensayo Rec) expuestas a la piperacilina. La piperacilina fue negativa en la prueba UDS. En un ensayo de mutación mamífera puntual (células de linfoma de ratón), la piperacilina fue positiva. La piperacilina fue negativa en un ensayo de transformación de células de mamíferos (BALB/c-3T3). *In vivo*, la piperacilina no indujo aberraciones cromosómicas en ratones dosificados intravenosamente.

El tazobactam fue negativo en los ensayos de mutagenicidad microbiana. El tazobactam fue negativo en la prueba UDS. En un ensayo de mutación mamífera puntual (células HPRT de ovario de hámster chino), el tazobactam fue negativo; sin embargo, en otro ensayo de mutación mamífera puntual (células de linfoma de ratón), el tazobactam fue positivo. El tazobactam fue negativo en un ensayo de transformación de células de mamíferos (BALB/c-3T3). En un ensayo citogenético *in vitro* (células de pulmón de hámster chino), el tazobactam fue negativo. *In vivo*, el tazobactam no indujo aberraciones cromosómicas en ratas dosificadas intravenosamente.

## Toxicidad reproductiva

En estudios de desarrollo embriofetal no hubo evidencia de teratogenicidad posterior a la administración intravenosa de tazobactam o de la combinación piperacilina/tazobactam; sin embargo, en ratas hubo ligeras reducciones en el peso corporal fetal a dosis que producen toxicidad materna.<sup>39,40,41,42,43</sup>

La administración intraperitoneal de piperacilina/tazobactam se asoció con ligeras reducciones en tamaño de desechos y una incidencia incrementada de anomalías esqueléticas menores (retraso en osificación del hueso) a dosis que producen toxicidad materna.<sup>44</sup> El desarrollo peri/postnatal se vio alterado (peso de crías reducido, aumento en nacimiento inmóvil, aumento en mortalidad de crías) concurrente con toxicidad materna.<sup>45</sup>

## **Alteración de la fecundidad**

Los estudios de reproducción en ratas no revelaron alguna evidencia de alteraciones en la fecundidad debidas a la piperacilina, el tazobactam o la combinación de piperacilina/tazobactam.<sup>44</sup>

## **6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS**

### **6.1 Incompatibilidades**

Las siguientes son las soluciones que se sabe son compatibles con TAZOCIN que contiene EDTA, para su reconstitución:

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

La solución reconstituida de TAZOCIN que contiene EDTA puede diluirse adicionalmente al volumen deseado (por ejemplo, 50 mL a 150 mL) con uno de los disolventes compatibles para el uso intravenoso que se mencionan a continuación:

- Cloruro de sodio al 0,9% para inyección
- Agua estéril para inyección<sup>†</sup>
- Dextrosa al 5%
- Dextrano al 6% en solución salina<sup>144</sup>
- Solución lactato de Ringer<sup>145</sup>
- Solución de Hartmann<sup>146</sup>
- Acetato de Ringer<sup>147</sup>
- Acetato/maleato de Ringer<sup>147</sup>

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

Cuando se usa TAZOCIN en forma concurrente con otro antibiótico (por ejemplo, un aminoglucósido), los medicamentos deben administrarse separadamente. La mezcla de TAZOCIN y un aminoglucósido *in vitro* puede causar una inactivación sustancial del aminoglucósido.<sup>148,149</sup>

La mezcla de un antibiótico betalactámico y un aminoglucósido *in vitro* puede causar una inactivación sustancial del aminoglucósido. No obstante, se determinó que la amikacina y la gentamicina son compatibles *in vitro* con el TAZOCIN en ciertos diluyentes con concentraciones específicas (ver sección 4.2).

No debe mezclarse TAZOCIN con otros medicamentos en una jeringa o un frasco para infusión, debido a que no se ha establecido la compatibilidad.

Debido a la inestabilidad química, TAZOCIN no debe usarse con soluciones que contengan solo bicarbonato de sodio.

TAZOCIN no debe agregarse a los productos sanguíneos o los hidrolizados de la albúmina.

## 6.2 Precauciones especiales para el almacenamiento

**Naturaleza y contenido del envase:** Viales o bolsas plásticas para infusión.

Antes de reconstituir: almacenar a una temperatura inferior a 30 °C.

Después de reconstituir: Desechar cualquier remanente no utilizado después de 24 horas si se almacena a temperatura ambiente (25 °C), o después de 48 horas si ha sido refrigerado entre 2° C y 8 °C.

### Instrucciones para la reconstitución y dilución

Solo para uso intravenoso: reconstituir cada vial con el volumen del disolvente indicado en la siguiente tabla, usando uno de los disolventes compatibles para la reconstitución. Mezclar arremolinando hasta disolver.

Cuando se mezcla constantemente, la reconstitución por lo general ocurre en 5 a 10 minutos.<sup>150</sup>

Tamaño del vial (TAZOCIN)	Volumen de disolvente compatible que debe agregarse al vial
4,50 g	20 mL

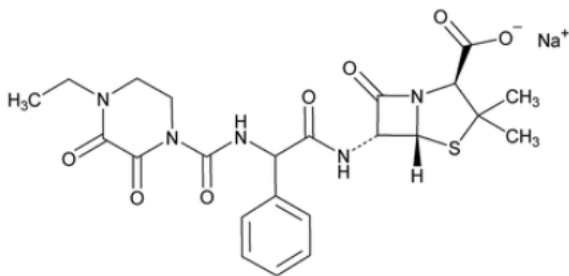
### 6.3 Estructura y nombre químico

#### Nombre químico

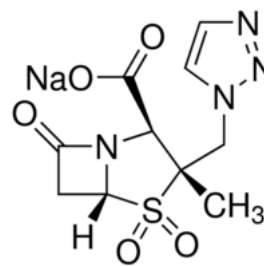
La piperacilina sódica es (2S,5R,6R)-6-[(R)-2-(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazina-carboxamido)-2-fenilacetamido]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxilato de sodio.

El tazobactam sódico es (2S,3S,5R)-3-metil-7-oxo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxilato-4,4-dióxido de sodio.

#### Estructura



Piperacilina sódica



Tazobactam sódico

## 7. REFERENCIAS

1. Document: Calculation of sodium Content in Reformulated Zosyn (Piperacillin/Tazobactam) for Injection.
2. Serra P. Piperacillin/tazobactam in patients with exacerbated chronic bronchitis – Final Report of the Trial 1991 (Wyeth Data on file).
3. Serra P. A multi-center, open-label, noncomparative, safety, tolerance, and efficacy study of parenteral piperacillin/tazobactam in the treatment of hospitalized patients with either uncomplicated or complicated but mild urinary tract infection – Ministerial Report 1989 (Study D68 P526 – Wyeth Data on file).
4. Froessler B, Girbes ARJ: Pharmacokinetics of piperacillin/tazobactam in septic ICU-patients with acute renal function loss. *Intensive Care Med* 1997;23(1):S112 Abs 636.
5. Johnson CA, Halstenson CE, Kelloway JS, Shapiro BE, Zimmerman SW, Tonelli A, et al: Single-dose pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in patients with renal disease. *Clin Pharmacol Ther* 1992;51:32-41.
6. Wu WH, Greene DS, Kuye O, Ruffner A, Hoffler D, Haynes J, et al: Pharmacokinetics of piperacillin/tazobactam (4/1) after a single infusion in renal impaired patients. *Pharm Res* 1991;8(10):S315 (PPDM 8357).
7. Lathia C, Sia L, Greene D, Kuye O, Batra V, Tonelli A, et al: Pharmacokinetics of piperacillin/tazobactam combination IV in normal and cirrhotic subjects. *Pharm Res* 1991;8:S303 (Abs PPDM 8309).
8. Reformulated Zosyn (EDTA Formulation) Y-Site Compatibility (Concurrent or Sequential Administration with Flushing) Study with Aminoglycosides. RPT-58383 dated May 3, 2005.
9. Desai N, Gong Y, Dalal H, Akcan O, Cohen J. Zosyn Label Expansion: Simulated Clinical Infusion Compatibility Study for Y-Site Co-Administration of Zosyn® (Vials or Galaxy Containers) with Gentamicin Drug Product Diluted with 5% Dextrose or 0.9% Sodium Chloride. Wyeth Research RPT-76099, 2009.
10. Dutta A, Greene D, McAteer J, Sia L, Kuye O, Faulkner R, et al: Comparison of pharmacokinetics (PK) of piperacillin (pip)/tazobactam (taz) in young vs. elderly healthy adult males. *J Clin Pharmacol* 1990;30(9):859 (Abs 114).
11. Blum M: Justification document - Piperacillin/Tazobactam: Incorporation of Anaphylactic/Anaphylactoid Reaction (Including Shock) as suspected adverse reaction in piperacillin/tazobactam labeling.
12. Delage C, Irely NS: Anaphylactic deaths: a clinicopathologic study of 43 cases. *J Forensic Sci* 1972;17(4):525-40.

13. Spontaneous Adverse Events Reporting System. (Wyeth-Ayerst Data on file).
14. Smith JW, Johnson JE, Cluff LE: Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. II. An evaluation of penicillin allergy. *N Engl J Med* 1966;274(18):998-1002.
15. Ahmad SH, Kumar P, Fakhir S, Ahmad KN, Rattan A, Channa RS, et al: Antibiotic associated colitis. *Indian J Pediatr* 1993;60:591-4.
16. Roddis MJ: Antibiotic-associated colitis: a retrospective study of fifteen cases. *Age Ageing* 1978;7:182-8.
17. Lee M, Stobnicki M, Sharifi R: Hemorrhagic complications of piperacillin therapy. *J Urol* 1986;136(2):454-5.
18. Moore M, McNamara TR, Johnson J: Elevated bleeding time and epistaxis with piperacillin therapy. *South Med J* 1985;78(3):363.
19. Rye PJ, Roberts G, Staugas REM, Martin AJ: Coagulopathy with piperacillin administration in cystic fibrosis: two case reports. *J Pediatr* 1994;30:278-9.
20. Fass RJ, Copelan EA, Brandt JT, Moeschberger ML, Ashton JJ: Platelet-mediated bleeding caused by broad-spectrum penicillins. *J Infect Dis* 1987;155(6):1242-8.
21. Olivera E, Lakhani P, Watanakunakorn C: Isolated severe thrombocytopenia and bleeding caused by piperacillin. *Scand J Infect Dis* 1992;24:815-7.
22. Andrassy K, Ritz E, Hasper B, Scherz M, Walter E, Storch H, et al: Penicillin-induced coagulation disorder. *Lancet* 1976;2(7994):1039-41.
23. Gentry LO, Jemsek JG, Natelson EA: Effects of sodium piperacillin on platelet function in normal volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1981;19(4):532-3.
24. Brown CH, Bradshaw MW, Natelson EA, Alfrey CP, Williams TW: Defective platelet function following the administration of penicillin compounds. *Blood* 1976;47(6):949-56.
25. Justification document - Piperacillin/Tazobactam Injection: Leukopenia and Neutropenia.
26. Justification for a Safety Labeling Decision for Piperacillin/Tazobactam: Convulsions. 14-August-2008.
27. Mackie K, Pavlin EG: Recurrent paralysis following piperacillin administration. *Anesthesiology* 1990;72:561-3.

28. Condon RE, Munshi CA, Arfman RC: Interaction of vecuronium with piperacillin or cefoxitin evaluated in a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Am Surg* 1995;61(5):403-6.
29. Bloom EJ, Ignoffo RJ, Reis CA, Cadman E: Delayed clearance of methotrexate associated with antibiotics and antiinflammatory agents. *Clin Res* 1986;34(2):560A.
30. Yamamoto K, Sawada Y, Matsushita Y, Moriwaki K, Bessho F, Iga T: Delayed elimination of methotrexate associated with piperacillin administration. *Ann Pharmacol* 1997;31:1261-2.
31. Ganes D, Batra V, Faulkner R, Greene D, Haynes J, Kuye O, et al: Effect of probenecid on the pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in healthy volunteers. *Pharm Res* 1991;8(10):S-299 (Abs PPDM 8293).
32. Halstenson CE, Schwartz SL: Single-dose, open label, randomized, crossover, pharmacokinetic interaction study between ZOSYN or piperacillin and tobramycin in subjects with normal renal function and subjects with mild or moderate renal impairment: Final Report (protocol 0910A1-101-US). Wyeth-Ayerst GMR-30552, 1998.
33. Vechlekar D, Sia L, Lanc R, Kuye O, Yacobi A, Faulkner R: Pharmacokinetics of piperacillin/tazobactam IV with and without vancomycin IV in healthy adult male volunteers. *Pharm Res* 1992;9(10):S322.
34. LeBel M, Paone RP, Lewis GP: Effect of ten new  $\beta$ -lactam antibiotics on urine glucose test methods. *Drug Intell Clin Pharm* 1984;18:617-20.
35. Sulahian A, Touratier S, Leblanc T, Rousselot P, Derouin F, Ribaud P. False positive aspergillus antigenemia related to concomitant administration of tazocillin. Abstract M-2062a. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 2003 Sep14-17; Chicago Illinois.
36. Viscoli C, Machetti M, Cappellano P, Bucci B, Bruzzi A, Bacigalupo A. False-positive Platelia *Aspergillus* (PA) test in patients (pts) receiving piperacillin-tazobactam (p/t). Abstract M-2062b. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 2003 Sep 14-17,Chicago Illinois.
37. Swanink CMA, Meis JFGM, Rijs AJMM, Donnelly JP, Verweij PE. Specificity of a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for detecting *Aspergillus* galactomannan. *Clin Microbiol*, 1997 Jan, 35(1):257-260.
38. Pinel C, Fricker-Hidalgo H, Lebeau B, et al. Detection of circulating *Aspergillus* galactomannan: value and limits of the Platelia test for diagnosing invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 2003 May; 45(5): 2184-2186.

39. MIRACL-22477: Embryo-fetal toxicity and teratogenic potential study of CL 298,741 alone or CL 227,193 in combination with CL 298,741 administered intravenously to CRL:CD™-1(ICR)BR mice. Argus protocol 612-006. 16-Jan-1989.
40. MIRACL-21610: Dosage-range developmental toxicity (embryo-fetal toxicity and teratogenic potential) study of CL 298,741 alone or CL 227,193 in combination with CL 298,741 administered intravenously to Crl:CD®-1(ICR)BR mice. Argus protocol 612-006P, 20-Dec-1988.
41. MIRACL-22865: Embryo-fetal toxicity and teratogenic potential study (including a “behavioral” postnatal evaluation) of CL 298,741 alone or CL 277,193 in combination with CL 298,741 administered intravenously to Crl:CD®(SD)BR rats. Argus protocol 612-007. 12-Apr-1990.
42. Lochry EA, Hoberman AM, Filler R, Dougherty WJ, Traitor CE. Developmental toxicity of tazobactam alone and in combination with piperacillin in mice [abstract]. *Teratol Soc Abs* 1991;453 (Abs 119).
43. Lochry EA, Hoberman AM, Filler R, Dougherty WJ, Traitor CE. Embryo-fetal toxicity and teratogenic potential of Tazobactam alone and in combination with Piperacillin in rats [abstract]. *Teratol Soc Abs* 1991;453 (Abs 120).
44. Sato T, Lochry EA, Hoberman AM, Christian MS. Reproductive and developmental toxicity studies of tazobactam/piperacillin or tazobactam(1)-Fertility and general reproduction study in rats with intraperitoneal administration. *J Toxicol Sci* 1994;19 Suppl 2:199-24. Japanese.
45. Sato T, Hoberman AM, Christian MS. [Reproductive and developmental toxicity studies of tazobactam/piperacillin or tazobactam \(3\)-perinatal and postnatal study in rats with intraperitoneal administration.](#) *J Toxicol Sci* 1994;19 Suppl 2:233-47. Japanese.
46. MIRACL-22953: Transfer of tazobactam into breast milk of rats after an intravenous dose of <sup>14</sup>C-tazobactam in combination with piperacillin (SN A8928). Cyanamid project number 17178. 20-Jul-1990.
47. MIRACL-22955: Placental transfer of tazobactam (CL 298,741) after a single intravenous dose given alone or in combination with piperacillin to pregnant rats (SN A8908). Cyanamid project number 17176. 20-Jul-1990.
48. Bourget P, Sertin A, Lesne-Hulin A, Fernandez H, Ville Y, Peborgh PV: Influence of pregnancy on the pharmacokinetic behavior and the trans-placental transfer of the piperacillin-tazobactam combination. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;76(1):21-7.
49. Brown CEL, Christmas JT, Bawdon RE: Placental transfer of cefazolin and piperacillin in pregnancies remote from term complicated by Rh isoimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:938-43.

50. Baier R, Puppel H: Piperacillin concentrations in the milk and serum of puerperae at the beginning of lactation. [Translation from German]. Antimikrob Antineoplast Chemother 1984;1(1-2):23-6.
51. Baier R, Wolnik L, Puppel H, Mohr C, Ochs U: Piperacillin concentrations in milk and serum from lactating women. Abstracts of the 22nd ICAAC 1982:203 (Abs 779).
52. Blum M: Justification document - Candidal Superinfection.
53. Blum M: Justification document - Leukopenia.
54. Blum M: Justification document - Neutropenia.
55. Blum M: Justification document - Thrombocytopenia.
56. Blum M: Justification document - Anemia.
57. Blum M: Justification document - Bleeding Manifestations.
58. Blum M: Justification document - Eosinophilia.
59. Blum M: Justification document - Haemolytic Anemia.
60. Blum M: Justification document - Agranulocytosis.
61. Blum M: Justification document - Coombs Direct Test Positive.
62. Blum M: Justification document - Pancytopenia.
63. Blum M: Justification document - Prolonged Partial Thromboplastin Time.
64. Blum M: Justification document - Prothrombin Time Prolonged.
65. Blum M: Justification document - Thrombocytosis.
66. Blum M: Justification document - Hypersensitivity Reaction.
67. Blum M: Justification document - Blood Albumin Decreased.
68. Blum M: Justification document - Blood Glucose Decreased.
69. Blum M: Justification document - Blood Total Protein Decreased.
70. Blum M: Justification document - Hypokalemia.
71. Blum M: Justification document - Headache.
72. Blum M: Justification document - Insomnia.

73. Blum M: Justification document - Hypotension.
74. Blum M: Justification document - Phlebitis.
75. Blum M: Justification document - Thrombophlebitis.
76. Blum M: Justification document - Flushing.
77. Blum M : Justification document - Diarrhea.
78. Blum M: Justification document - Nausea.
79. Blum M: Justification document - Vomiting.
80. Blum M: Justification document - Constipation.
81. Blum M: Justification document - Dyspepsia.
82. Blum M: Justification document - Jaundice.
83. Blum M: Justification document - Stomatitis.
84. Blum M: Justification document - Abdominal Pain.
85. Blum M: Justification document - Pseudomembranous Colitis.
86. Blum M: Justification document - Alanine Aminotransferase Increased.
87. Blum M: Justification document - Aspartate Aminotransferase Increased.
88. Blum M: Justification document - Bilirubin Increased.
89. Blum M: Justification document - Blood Alkaline Phosphatase Increased.
90. Blum M: Justification document - Gamma-glutamyltransferase Increased.
91. Justification document: Piperacillin/Tazobactam: Hepatitis.
92. Blum M: Justification document - Rash.
93. Blum M: Justification document – Pruritis.
94. Blum M: Justification document - Urticaria.
95. Blum M: Justification document - Bullous Dermatitis.
96. Killion L, Mariano D: Justification document - Erythema Multiforme.
97. Killion L, Mariano D: Justification document - Stevens-Johnson Syndrome.

98. Killion L, Mariano D: Justification document - Toxic Epidermal Necrolysis.
99. Blum M: Justification document - Arthralgia.
100. Justification for a safety labeling decision: Piperacillin/Tazobactam: Myalgia dated 05-Apr-2010.
101. Blum M: Justification document - Blood Creatinine Increased.
102. Killion L, Mariano D: Justification document - Interstitial Nephritis.
103. Killion L, Mariano D: Justification document - Renal Failure.
104. Blum M: Justification document - Blood Urea Nitrogen Increased.
105. Blum M: Justification document - Fever.
106. Blum M: Justification document - Injection Site Reaction.
107. Blum M: Justification document - Rigors.
108. Wills R, Henry RL, Francis JL: Antibiotic hypersensitivity reactions in cystic fibrosis. *J Pediatr Child Health* 1998;34:325-9.
109. Mallon P, Murphy P, Elborn S: Fever associated with intravenous antibiotics in adults with cystic fibrosis. *Lancet* 1997;350(9092):1676-7.
110. Moss RB, Babin S, Hsu Y, Blessing-Moore J, Lewiston NJ: Allergy to semisynthetic penicillins in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1984;104(3):460-6.
111. Malanga CJ, Kokonitis L, Mauzy S: Piperacillin-induces seizures. *Clin Ped* 1997;36(8):475-8.
112. Bloomer HA, Baxton LJ, Maddock RK: Penicillin-induced encephalopathy in uremic patients. *JAMA* 1967;200(2):121-3.
113. Barrons RW, Murray KM, Richey RM: Populations at risk for penicillin-induced seizures. *Ann Pharmacother* 1992;26:26-9.
114. Heim-Duthoy KL, Halstenson CE, Abraham PA, Matzke GR: The effect of hemodialysis on piperacillin pharmacokinetics. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1986;(12):680-4.
115. Halstenson CE, Kelloway JS, Shapiro BE, Greene DS, Faulkner R, Heim-Duthoy KL: Disposition of piperacillin/tazobactam in hemodialysis patients. *Pharmacother* 1991;11(1):106.

116. Holmes B, Richards, DM, Brogden RN, Heel RC: Piperacillin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1984;28:375-425.
117. ~~Bryson HM, Brogden RN: Piperacillin/tazobactam: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1994;47(3):506-35. Reference superceded by Reference 152, updated in CDS version 30.0.~~
118. ~~Acar JF, Goldstein FW, Kitzis MD: Susceptibility survey of piperacillin alone and in the presence of tazobactam. *J Antimicrob Chemother* 1993;31(Suppl A):23-8. Reference superceded by Reference 152, updated in CDS version 30.0.~~
119. ~~Higashitani F, Hyodo I, Ishida N, Inoue M, Mitsuhashi S: Inhibition of  $\beta$ -lactamases by tazobactam and in-vitro antibacterial activity of tazobactam combined with piperacillin. *J Antimicrob Chemother* 1990;25:567-74. Reference no longer applicable, removed in CDS version 30.0.~~
120. ~~Sorgel F, Kinzig M: The chemistry, pharmacokinetics and tissue distribution of piperacillin/tazobactam. *J Antimicrob Chemother* 1993;31(A):39-60. Reference no longer applicable, removed in CDS version 30.0.~~
121. Sorgel F, Kinzig M: Pharmacokinetics and tissue penetration of piperacillin/tazobactam with particular reference to its potential in abdominal and soft tissue infections. *Eur J Surg* 1994;Suppl 573:39-44.
122. Schoonover LL, Occhipinti DJ, Rodvold KA, Danziger LH: Piperacillin/tazobactam: a new beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combination. *Ann Pharmacother* 1995;29:501-14.
123. Nord CE, Kinzig M, Sorgel F, Brismar B: Pharmacokinetics and tissue penetration of tazobactam and piperacillin in patients undergoing colorectal surgery. *Abs 17<sup>th</sup> Int Chemother Abs* 950, Berlin, June 23-38, 1991.
124. Kinzig M, Sorgel F, Brismar B, Nord CE: Pharmacokinetics and tissue penetration of tazobactam and piperacillin in patients undergoing colorectal surgery. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36(9):1997-2004.
125. Daschner FD, Just M, Spillner G, Schlosser V: Penetration of piperacillin into cardiac valves, subcutaneous and muscle tissue of patients undergoing open-heart surgery. *J Antimicrob Chemother* 1982;9:482-92.
126. Incavo SJ, Ronchetti PJ, Choi JH, Wu H, Kinzig M, Sorgel F: Penetration of piperacillin-tazobactam into cancellous and cortical bone tissues. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38(4):905-7.
127. Baier R, Puppel H, Zelder O, Zehner R, Marburg: Piperacillin concentrations in bile. *Antibacterial Chemotherapy Piperacillin Symposium* 1908:246-57.

128. Marlin GE, Burgess KR, Burgoyne J, Funnell GR, Guinness MDG: Penetration of piperacillin into bronchial mucosa and sputum. *Thorax* 1981;36:774-80.
129. Sunder-Plasman L, Halter G, Kinzig M, Sorgel F: Penetration of piperacillin/tazobactam into the respiratory tract. *Pharm Res* 1996;13(Suppl 9):S119 (Abs S3018).
130. Kinzig M, Sorgel F, Naber KG, Kujath P, Nord CE, Brismar B, et al: Tissue penetration of piperacillin/tazobactam. *Progr Abstr 31<sup>st</sup> Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother* 1991:242 (Abs 862).
131. Minami Y, Komuro M, Sakawa K, Ishida N, Shindo T, Matsumoto K, et al: Human-specific metabolite of piperacillin (PIPC), desethyl-PIPC, newly found after 10-year clinical usage. *Progr Abstr 31<sup>st</sup> Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother* 1991:125 (Abs 159).
132. Yatsu JS, Kinzig M, Bansal S, Tonelli F, Sorgel F: Biliary concentrations of tazobactam and piperacillin in humans. *Abs 18<sup>th</sup> Int Congr Chemother* 1993:257 (Abs 805).
133. Tanimura H, Uchiyama K, Ishimoto K: Bile excretion of piperacillin in combination with tazobactam. *Abs 18<sup>th</sup> Int Congr Chemother* 1993:257 (Abs 806).
134. Aronoff GR, Sloan RS, Brier ME, Luft FC: The effect of piperacillin dose on elimination kinetics in renal impairment. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;24:543-7.
135. Occhipinti DJ, Pendland SL, Schoonover LL, Rypins EB, Danziger LH, Rodvold KA: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of two multiple-dose piperacillin-tazobactam regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41(11):2511-17.
136. Derendorf H, Dalla Costa T: Pharmacokinetics of piperacillin, tazobactam, and its metabolite in renal impairment. *Inter J Clin Pharm Ther* 1996;34(11):482-8.
137. Johnson CA, Halstenson CE, Shepard JH, Oxton L, Shapiro BE, Zimmerman SW, et al: Piperacillin/tazobactam disposition in patients with various degrees of renal function. *Clin Pharmacol Therap* 1990;47(2):175 (Abst P11-108).
138. Thompson MIB, Russo ME, Matsen JM, Atkin-Thor E: Piperacillin pharmacokinetics in subjects with chronic renal failure. *Antimicrob Agents Chemother* 1981;19(3):450-3.
139. Cyanamid: Single dose, mass balance study of C<sup>14</sup> tazobactam when administered in combination with piperacillin as a 30 minute intravenous infusion in healthy adult male volunteers. Cyanamid D68-35.
140. Cyanamid: Cyanamid D68-510.

141. Cyanamid: Single-dose, open-label, parallel, pharmacokinetic study of piperacillin and tazobactam after intravenous infusion in normal subjects and subjects with liver cirrhosis. Cyanamid D68-31.
142. Francke EL, Appel GB, Neu HC: Pharmacokinetics of intravenous piperacillin in patients undergoing chronic hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 1979;16(6):788-791.
143. Lathia CD, Halstenson C, Keane W, Johnson C, Zimmerman CD, Doepner M, et al: Pharmacokinetics of tazobactam metabolite M1 after administration of piperacillin 3g/tazobactam 0.375g in subjects with renal impairment. *Clin Pharmacol Ther* 1992;132 (PI-46).
144. RPT-60684. Version 1.0. Zosyn® (sterile piperacillin sodium and tazobactam sodium) EDTA formulation's admixture with Dextran 6% in 0.9% Sodium Chloride Injection, USP. 29-Sep-2005.
145. RPT-58381. Version 2.0. Compatibility of reformulated Zosyn (EDTA formulation) in admixture with various diluents. 11-May-2005.
146. RPT-65972. Version 1.0. Reformulated Tazocin®: Strength and degradation profiles of reconstituted solutions and commercial solvent (including Hartmann's Solution) admixture plus simulated Y-site studies with amikacin or gentamicin. 29-Aug-2006.
147. RPT-74066. Version 1.0. Confirmation of compatibility of reformulated Tazocin with Ringer's Acetate and Ringer's Acetate/Malate used in Nordic countries. 06-Jun-2008.
148. Hale DC, Jenkins R, Matsen JM: In-vitro inactivation of aminoglycoside antibiotics by piperacillin and carbenicillin. *Am J Clin Pathol* 1980;74:316-9.
149. Doepner DA, Yacobi A, Doepner MD, McAteer J, Tantillo K, Faulkner RD, et al: In-vitro interaction of tobramycin and piperacillin/tazobactam in human plasma, urine, and distilled water. *Pharm Res* 1992;9(10):S-353.
150. Cohen J, Desai N: Additional Statement in Label Instructions for Reformulated Zosyn Regarding Reconstitution Time. RPT-66202 dated 01 September, 2006.
151. (Clinical Overview) Piperacillin-tazobactam 2011 CDS update.
152. (Clinical Overview) Piperacillin-tazobactam 2012 CDS MIC update.
153. 2.5 Clinical Overview for Piperacillin-Tazobactam: Combination treatment with an aminoglycoside, February-2013.
154. Report of CIOMS Working Groups III and V, Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs, Second Edition.

155. 2.5 Clinical Overview to update ADR frequencies to Core Data Sheet April 2015.
156. 2.5 Clinical Overview to add ADRs, “drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms” and “acute generalized exanthematous pustulosis” to Core Data Sheet March 2015.
157. 2.5 Clinical Overview for the addition of text regarding vancomycin to section 4.5 Interaction with Other Medicinal Products and Other Forms of Interaction of the CDS July 2015.
158. Memo: Calculation of sodium content of piperacillin/tazobactam, September 2015.
159. 2.5 Clinical Overview to Support Updates to Adverse Drug Reaction Frequency Category Tables of the Core Data Sheet, to Add Eosinophilic Pneumonia and Dermatitis Exfoliative January 2016.
160. 2.5 Clinical Overview to Support the Addition of Adverse Drug Reactions, Eosinophilic Pneumonia and Dermatitis Exfoliative to Section 4.8 Undesirable Effects, of the Core Data Sheet, January 2016.
161. Protocol 68-23. Single doses, open label, parallel, multi-center pharmacokinetic study of piperacillin and tazobactam in subjects with various degrees of renal impairment. Aug 1990.
162. Jensen J-US, Hein L, Lundgren B, et al. Kidney failure related to broad-spectrum antibiotics in critically ill patients: Secondary end point results from a 1200 patients randomized trial. *BMJ Open* 2012;2:e000635.
163. 2.5 Clinical Overview to Support Update of Text to Section 4.2 Posology and Method of Administration of the Core Date Sheet, July 2016.
164. 2.5 Clinical Overview to support updates to section 4.4 special warnings and precautions for use of the core data sheet, July 2016.
165. American Thoracic Society and the Infectious Disease Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416.
166. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm* 2009;66:82-98.
167. 2.5 Clinical Overview to support updates to section 4.4 special warnings and precautions for use and section 4.5 interaction with other medicinal products and other forms of interaction of the core data sheet, November 2016.

168. 2.5 Clinical Overview to support updates to section 4.5 interaction with other medicinal products and other forms of interaction and section 4.8 undesirable effects of the Core Data Sheet, September 2018.
169. ~~Adverse Drug Reaction Frequency Justification Document (ADR FJD), September 2018~~Reference no longer used.
170. 2.5 Clinical Overview To Support the Addition of Adverse Drug Reaction Seizure to Section 4.8 Undesirable Effects, March 2019.
- ~~171. Adverse Drug Reaction Frequency Justification Document (ADR FJD), March 2019. Reference no longer used, removed in CDS version 34.0.~~
172. Gin A, Dilay L, Karlowsky JA, Walkty A, Rubinstein E, Zhanel G. Piperacillin-tazobactam: a  $\beta$  lactam/ $\beta$  lactamase inhibitor combination. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007;5:365-383.
173. Drawz SM, Bonomo RA. Three decades of  $\beta$  lactamase inhibitors. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:160-201.
174. Wright AJ. The Penicillins. *Mayo Clin Prac* 1999;74:290-307.
175. Higgins PG, Wisplinghoff D, Stefanik D, Seifert H. *In vitro* activities of the  $\beta$  lactamase inhibitors clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam alone or in combination with  $\beta$  lactams against epidemiologically characterized multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:1586-2592.
176. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of  $\beta$  lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:969-976.
177. Lodise TP, Lomaestro B, Rodvold KA, Danziger LH, Drusano GL. Pharmacodynamic profiling of piperacillin in the presence of tazobactam in patients through the use of population pharmacokinetic models and Monte Carlo simulation. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:4718-24.
178. Rice LB. Mechanisms of resistance and clinical relevance of resistance to  $\beta$ -lactams, glycopeptides and fluoroquinolones. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87:198-208.
179. Georgopapadakou NH. Penicillin-binding proteins and bacterial resistance to  $\beta$  lactams. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:2045-2053.
180. 2.5 Clinical Overview To Support Updates to Section 5.1 Pharmacodynamic Properties, August 2019.
181. 2.5 Clinical Overview To Support Updates to Section 4.1 Therapeutic Indications and 5.1 Pharmacodynamic Properties of the core data sheet, March 2020.

182. 2.5 Clinical Overview To Support Updates to Section 4.4 Special Warnings and Precautions for use of the core data sheet, August 2021.
183. 2.5 Clinical Overview To Support Updates to Section 5.1 Pharmacodynamic Properties of the Core Data Sheet, August 2022.
184. 2.5 Clinical Overview, To Support Updates to Section 4.8 Undesirable effects of the Core Data Sheet, August 2023.
185. Adverse Drug Reaction Frequency Justification Document, Piperacillin/Tazobactam, March 2024.
186. 2.5 Clinical Overview, To Support Updates to Section 4.4 Special warnings and precautions for use and Section 4.8 Undesirable effects of the Core Data Sheet, November 2023.
187. 2.5 Clinical Overview, To Support Updates to Section 4.8 Undesirable effects of the Core Data Sheet, March 2024.