República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-3260-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 9 de Abril de 2019

Referencia: 1-0047-0000-006556-18-7

VISTO el Expediente 1-47-006556-18-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada FADA PIPERACILINA – TAZOBACTAM / PIPERACILINA – TAZOBACTAM, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INYECTABLE / 2 g / 4 g – 0,25 g / 0,50 g; aprobada por Certificado N° 43.206.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada FADA PIPERACILINA – TAZOBACTAM / PIPERACILINA – TAZOBACTAM, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INYECTABLE / 2 g / 4 g – 0,25 g / 0,50 g; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-52074675-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-52076647-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 43.206, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3°. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

1-0047-0000-6556-18-7

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.04.09 17:09:40 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.09 17:09:42 -03'00'

PROYECTO DE PROSPECTO

FADA PIPERACILINA TAZOBACTAM®
PIPÈRACILINA TAZOBACTAM

Polvo para Inyectable

INDUSTRIA ARGENTINA — VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada frasco ampolla contiene:

Piperacilina (como Piperacilina sódica)	2,00 g / 4,00 g;
Tazobactam (como Tazobactam sódico)	0,25 g / 0,50 g

Pack para infusión

Cada frasco ampolla contiene:

Piperacilina (como sal sódica)	4,00 g;
Tazobactam (como sal sódica)	0,50 g;

Cada frasco ampolla con disolvente contiene:

Agua para inyección	50,00 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antibacterianos, uso sistémico, Combinaciones de penicilinas, incl. inhibidores de beta-lactamasa, código ATC: J01C R05.

INDICACIONES:

Piperacilina/Tazobactam está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños de más de 2 años de edad:

Adultos y adolescentes

- Neumonía grave incluyendo neumonía hospitalaria y asociada al respirador,
- Infecciones complicadas del tracto urinario (incluida la pielonefritis),
- Infecciones intraabdominales complicadas,
- Infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos (incluidas las infecciones del pie diabético).

Tratamiento de pacientes con bacteriemia que cursa en asociación o se sospeche que esté asociada a alguna de las infecciones descritas anteriormente.

Piperacilina/Tazobactam se puede utilizar en pacientes neutropénicos con fiebre que se sospeche que se debe a una infección bacteriana.

Niños de 2 a 12 años de edad

- Infecciones intra-abdominales complicadas

Piperacilina/Tazobactam se puede utilizar en niños neutropénicos con fiebre que se sospeche que se deba a una infección bacteriana.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Mecanismo de acción

Piperacilina es una penicilina semisintética de amplio espectro, que ejerce su actividad bactericida mediante la inhibición de la síntesis de la pared celular y de los septos.

Tazobactam, un beta-lactámico relacionado estructuralmente con las penicilinas, es un inhibidor de numerosas beta-lactamasas, que con frecuencia producen resistencia a las penicilinas y a las cefalosporinas pero no inhibe las enzimas AmpC o metalo beta-lactamasas. Tazobactam amplía el espectro antibiótico de piperacilina, de forma que incluye numerosas bacterias productoras de beta- lactamasas que han adquirido resistencia a piperacilina sola.

Relación farmacocinética / farmacodinámica

PAULA FERNÁNDEZ
APODERADA
DIRECTORA TÉCNICA
Farmacéutica
Laboratorio Internacional Argentino S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO

El tiempo en el que se sobrepasan los valores de concentración mínima inhibitoria (T>CMI) se considera el principal determinante farmacodinámico de la eficacia de piperacilina.
Mecanismo de resistencia
Los dos mecanismos principales de resistencia a piperacilina/tazobactam son:
- Inactivación del componente piperacilina por aquellas betalactamasas que no son inhibidas por el tazobactam: beta-lactamasas de las clases moleculares B, C y D. Además, el tazobactam no confiere protección contra las beta-lactamasas de amplio espectro (ESBLs) de los grupos enzimáticos de las clases moleculares A y D.
- Alteración de las proteínas de unión a la penicilina (PBPs), lo que produce una reducción de la afinidad de piperacilina por la diana molecular de la bacteria.

Por otra parte, las alteraciones de la permeabilidad de la pared bacteriana, así como la expresión de bombas de eflujo de multirresistencia, podrían causar o contribuir a producir la resistencia bacteriana a piperacilina/tazobactam, especialmente en bacterias Gram-negativas.
Puntos de corte
Puntos de corte clínicos de la CMI según el EUCAST para piperacilina/tazobactam (02-12-2009, v 1). Para fines de ensayo de sensibilidad, la concentración de tazobactam se ha fijado en 4 mg/l

Patógeno	Puntos de corte relacionados con la especie (mg/l)	
	S≤	R>
Enterobacteriaceae	8[1]	16[1]
Pseudomonas spp[2]	16[3]	16[3]
Anaerobios Gram-positivos (excepto *Clostridium difficile*)	8[1]	16[1]
Anaerobios Gram-negativos	8[1]	16[1]
Puntos de corte no relacionados con la especie[4]	4	16

1 Para ensayos de sensibilidad, la concentración de tazobactam es de 4 mg/l.
2 Los puntos de corte se basan en las dosis de tratamiento elevadas (con o sin tazobactam, 4 g x 4)
3 Para ensayos de sensibilidad, la concentración del inhibidor de beta-lactamasa es de 4 mg/l.
4 Los puntos de corte aplican a la dosis de 4 g x 3 de piperazilina-tazobactam
Sensibilidad
La prevalencia de resistencia adquirida puede variar para determinadas especies a lo largo del tiempo y según el área geográfica, por lo que es deseable disponer de información local sobre resistencia, especialmente para el tratamiento de infecciones graves. Se debe solicitarse asesoramiento a los expertos, según se precise, en caso de que la prevalencia local de la resistencia sea de tal magnitud que resulte cuestionable la utilidad del agente en, al menos, ciertos tipos de infecciones.

Grupos de especies de interés en función de la sensibilidad a piperacilina/tazobactam

PROYECTO DE PROSPECTO

ESPECIES FRECUENTEMENTE SENSIBLES
Microorganismos aerobios Gram-positivos ***Enterococcus faecalis*** ***Listeria monocytogenes*** ***Staphylococcus aureus, sensibles a la meticilina£*** ***Staphylococcus species., negativos a la coagulasa, sensibles a la meticilina*** ***Streptococcus pyogenes*** ***Streptococci del grupo B***
Microorganismos aerobios Gram-negativos ***Citrobacter koseri*** ***Haemophilus influenzae*** ***Moraxella catarrhalis*** ***Proteus mirabilis*** ***Microorganismos anaerobios Gram-positivos*** ***Clostridium species.*** ***Eubacterium species. Peptostreptococcus species.***
Microorganismos anaerobios Gram-negativos Bacteroides fragilis, grupo ***Fusobacterium species.*** ***Porphyromonas species.*** ***Prevotella species.***
ESPECIES EN LAS QUE LA RESISTENCIA ADQUIRIDA PUEDE SER UN PROBLEMA
Microorganismos aerobios grampositivos Enterococcus faecium$,+ ***Streptococcus pneumoniae*** ***Streptococcus viridans, grupo*** ***Microorganismos aerobios gramnegativos Acinetobacter baumannii$*** ***Burkholderia cepacia*** ***Citrobacter freundii*** ***Enterobacter species.*** ***Escherichia coli*** ***Klebsiella pneumoniae*** ***Morganella morganii*** ***Proteus vulgaris*** ***Providencia ssp.*** ***Pseudomonas aeruginosa*** ***Serratia species.***
MICROORGANISMOS CON RESISTENCIA INHERENTE
Microorganismos aerobios Gram-positivos ***Corynebacterium jeikeium*** ***Microorganismos aerobios Gram-negativos*** ***Legionella species.*** ***Stenotrophomonas maltophilia+,$***
Otros micoroorganismos
Chlamydophilia pneumoniae
Mycoplasma pneumoniae
$ Especies que muestran una sensibilidad intermedia natural.

PAULA FERNANDEZ APODRACA
DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA - M.N. 16665
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

+ Especies en las que se han observado tasas de resistencia elevadas (más del 50%) en una o más áreas/países/regiones de la Unión Europea.
£ Todos los stafilococos meticilin-resistentes son resistentes a piperacilina/tazobactam

Farmacocinética:

Absorción

Las concentraciones máximas de piperacilina y tazobactam tras la administración de 4 g/0,5 g a lo largo de 30 minutos mediante perfusión intravenosa son de 298 µg/ml y 34 µg/ml, respectivamente.
Distribución
Tanto piperacilina como tazobactam se unen a las proteínas plasmáticas en aproximadamente un 30%.
La unión a las proteínas de piperacilina y tazobactam no se vea afectada por la presencia del otro compuesto. La unión a las proteínas del metabolito del tazobactam es insignificante.
Piperacilina/tazobactam se distribuye ampliamente en los tejidos y líquidos corporales, lo que incluye la mucosa intestinal, la vesícula biliar, el pulmón, la bilis y el hueso. Las concentraciones tisulares medias corresponden generalmente al 50%-100% de las plasmáticas. Como en el caso de otras penicilinas, la distribución en el líquido cefalorraquídeo es escasa en las personas sin inflamación de las meninges.

Biotransformación

Piperacilina se metaboliza en un desetil metabolito microbiológicamente menos activo. Tazobactam se metaboliza en un único metabolito que ha demostrado ser microbiológicamente inactivo.

Eliminación

Piperacilina y tazobactam se eliminan a través del riñón mediante filtración glomerular y secreción tubular.
Piperacilina se excreta rápidamente sin modificar, apareciendo en la orina el 68% de la dosis administrada.
Tazobactam y su metabolito se eliminan principalmente por excreción renal: el 80% de la dosis aparece en forma de fármaco sin modificar y el resto en forma del metabolito único. Piperacilina, tazobactam y desetilpiperacilina también se eliminan por la bilis.

Tras la administración de dosis únicas o repetidas de piperacilina/tazobactam a sujetos sanos, la semivida plasmática de piperacilina y tazobactam se halló comprendida entre 0,7 y 1,2 horas, sin que se viera afectada por la dosis o por la duración de la perfusión. Las semividas de eliminación de piperacilina y tazobactam aumentan con la disminución de aclaramiento renal.

No se producen cambios significativos de la farmacocinética de piperacilina debidos al tazobactam. Piperacilina parece reducir ligeramente el aclaramiento de tazobactam.

Poblaciones especiales

La semivida de piperacilina y tazobactam aumenta en aproximadamente un 25% y un 18%, respectivamente, en pacientes con cirrosis hepática en comparación con sujetos sanos.
La semivida de piperacilina y tazobactam aumenta con la disminución del aclaramiento de creatinina. El incremento de la semivida es de dos y cuatro veces para piperacilina y tazobactam, respectivamente, con un aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/min en comparación con pacientes con una función renal normal.
La hemodiálisis elimina entre el 30% y el 50% de piperacilina/tazobactam, con un 5% adicional de la dosis de tazobactam eliminada en forma de su metabolito. La diálisis peritoneal elimina aproximadamente el 6% y el 21% de las dosis de piperacilina y tazobactam, respectivamente, con eliminación de hasta el 18% de la dosis de tazobactam en forma de su metabolito.

PAULA FERNÁNDEZ
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICA - M.N. 15695
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

Población pediátrica

En un análisis de farmacocinética poblacional, el aclaramiento estimado en pacientes con una edad entre 9 meses y 12 años fue comparable al de los adultos, con un valor poblacional medio (error estándar) de 5,64 (0,34) ml/min/kg. El aclaramiento de piperacilina estimado es del 80% de este valor en pacientes pediátricos de 2-9 meses de edad. El valor poblacional medio (error estándar) del volumen de distribución de piperacilina es de 0,243 (0,011) l/kg y es independiente de la edad.

Pacientes de edad avanzada

La semivida media de piperacilina y tazobactam fue un 32% y un 55% mayor, respectivamente, en sujetos de edad avanzada en comparación con los más jóvenes. Esta diferencia podría deberse a variaciones en el aclaramiento de creatinina relacionadas con la edad.

Raza

No se observaron diferencias en la farmacocinética de piperacilina y tazobactam entre los voluntarios sanos asiáticos (n = 9) y los de raza blanca (n = 9) que recibieron dosis únicas de 4 g/0,5 g.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan riesgos especiales en humanos según estudios convencionales de toxicidad de dosis repetidas y genotoxicidad. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con piperacilina/tazobactam.
Un estudio de fertilidad y de reproducción general tras la administración intraperitoneal de tazobactam o la combinación piperacilina/tazobactam en ratas, reportó una disminución en el tamaño de la camada y un aumento de los fetos con retraso de osificación y variaciones de las costillas, junto con aparición de toxicidad materna. La fertilidad de la generación F1 y el desarrollo embrionario de la generación F2 no se alteraron.
Un estudio de teratogenicidad en ratas y ratones, tras la administración intravenosa de tazobactam o la combinación piperacilina/tazobactam, mostró una ligera reducción en el peso fetal a dosis maternas tóxicas pero no mostró efectos teratógenos.
El desarrollo peri/postnatal se vio alterado (disminución del peso fetal, aumento de la mortalidad de las crías, aumento de nacidos muertos) junto con aparición de toxicidad materna tras la administración intraperitoneal de tazobactam o la combinación piperacilina/tazobactam en la rata.

POSOLOGIA FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Posología

La dosis y frecuencia de administración de Piperacilina/Tazobactam, depende de la gravedad, de la localización de la infección y de los patógenos esperados.

Pacientes adultos y adolescentes

Infecciones

La dosis habitual es de 4 g de piperacilina/0,5 g de tazobactam administrados cada 8 horas.
Para la neumonía hospitalaria y las infecciones bacterianas en pacientes neutropénicos, la dosis recomendada es de 4 g de piperacilina/0,5 g de tazobactam administrados cada 6 horas. Este régimen se podrá aplicar también para tratar pacientes con otras infecciones indicadas, cuando son particularmente graves.
La tabla siguiente resume la frecuencia de tratamiento y la dosis recomendada para los pacientes adultos y adolescentes, por indicación o enfermedad:

PAULA FERNANDEZ
APODERADA
DIRECTORA TECNICA
FARMACEUTICA

Frecuencia de tratamiento	Piperacilina/Tazobactam 4 g/0,5 g
Cada 6 horas	Neumonía grave
	Adultos neutropénicos con fiebre que se sospecha que se debe a una infección bacteriana
Cada 8 horas	Infecciones complicadas del tracto urinario (incluida la pielonefritis)
	Infecciones intra-abdominales complicadas
	Infecciones de la piel y los tejidos blandos (incluidas las infecciones del pie diabético)

Insuficiencia renal
Se debe ajustar la dosis intravenosa en función del grado existente de insuficiencia renal, del siguiente modo (se debe vigilar estrechamente a cada paciente en busca de signos de toxicidad del producto; la dosis del medicamento y el intervalo de administración deben ajustarse convenientemente):

Aclaramiento de 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

A los pacientes en hemodiálisis se les debe administrar una dosis adicional de 2 g/0,25 g de piperacilina/tazobactam después de cada periodo de diálisis, dado que la hemodiálisis elimina el 30%-50% de piperacilina en un plazo de 4 horas.
Insuficiencia hepática
No es necesario el ajuste de dosis.

Dosis en pacientes de edad avanzada
No se requiere un ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada con una función renal normal o con unos valores de aclaramiento de creatinina por encima de 40 ml/min.

Población pediátrica

(2-12 años de edad) Infecciones
La siguiente tabla resume la frecuencia de tratamiento y la dosis por peso corporal en pacientes pediátricos de 2 a 12 años de edad, por indicación o enfermedad:

PAULA FERNANDEZ
APODERADA
DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA - M.N. 15695
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO

Dosis por peso y frecuencia de tratamiento	Indicación/enfermedad
80 mg de piperacilina/10 mg de tazobactam por kg de peso corporal/cada 6 horas	Niños neutropénicos con fiebre que se sospecha que se debe a infecciones bacterianas *
100 mg de piperacilina/12.5 mg de tazobactam por kg de peso corporal/cada 8 horas	Infecciones intraabdominales complicadas*

*No exceder el máximo de 4 g/0.5 g por dosis a lo largo de 30 minutos.

Insuficiencia renal
Se debe ajustar la dosis intravenosa en función del grado existente de insuficiencia renal, del siguiente modo (se debe vigilar estrechamente a cada paciente en busca de signos de toxicidad del producto; la dosis del medicamento y el intervalo de administración se deben ajustar convenientemente):

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Piperacilina/Tazobactam (dosis recomendada)
>50	No es necesario ajustar la dosis
≤50	70 mg de piperacilina/8,75 mg de tazobactam/kg cada 8 horas

A los niños en hemodiálisis se les debe administrar una dosis adicional de 40 mg de piperacilina/ 5 mg de tazobactam/ kg después de cada periodo de diálisis.

Uso en niños menores de 2 años
No se han establecido la seguridad y la eficacia de piperacilina/tazobactam en niños de 0 a 2 años.
No hay datos disponibles de ensayos clínicos controlados.

Duración del tratamiento
La duración del tratamiento, para la mayoría de las indicaciones, oscila entre 5-14 días. Sin embargo la duración del tratamiento dependerá de la gravedad de la infección, del patógeno/s y de la respuesta clínica y bacteriológica del paciente.

Vía de administración
Piperacilina/tazobactam 2g/ 0,25g se administra por perfusión intravenosa (a lo largo de 30 minutos).
Piperacilina/tazobactam 4g/ 0,5g se administra por perfusión intravenosa (a lo largo de 30 minutos).
Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento.
ADMINISTRACIÓN ENDOVENOSA
Preparación de la solución
Un frasco ampolla de Fada Piperacilina Tazobactam 4/0,5 g se reconstituye con 5 ml por cada gramo de Piperacilina, usando alguno de los siguientes diluentes que son compatibles.

Diluyentes compatibles para reconstitución:
Cloruro de sodio 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)

PAULA FERNANDEZ
APODERADA
DIRECTORA TECNICA
FARMACEUTICA - M.N. 16.785
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

Agitar bien hasta su completa disolución.
El frasco-ampolla monodosis deberá emplearse inmediatamente de reconstituido.
Deberá descartarse la solución sobrante después de 24 horas si fue mantenida a temperatura ambiente (20°C – 25°C) o después de 48 hs si fue mantenida en heladera (2°C – 8°C)

La solución reconstituida deberá ser luego diluida (volumen recomendado de 50 ml a 150 ml por dosis) en alguna de las siguientes soluciones.

Soluciones diluyente endovenosas compatibles:
Cloruro de sodio 0,9% para inyección
Agua estéril para inyección (volumen máximo recomendado: 50 ml/dosis)
Dextrosa al 5%
Dextran 6% en solución salina.

- La solución de Ringer-Lactato NO ES COMPATIBLE con Piperacilina Tazobactam.
- Cuando se indique tratamiento simultáneo con aminoglucósidos, Piperacilina/Tazobactam y el aminoglucósido deberán reconstituirse y administrarse POR SEPARADO, debido a la inactivación in-vitro del aminoglucósido por la penicilina.
- Piperacilina/Tazobactam NO deberá mezclarse con otros medicamentos en la misma jeringa o frasco de infusión, ya que no se ha establecido su compatibilidad.
- Piperacilina/Tazobactam NO deberá emplearse con soluciones de bicarbonato de sodio.
- NO debe añadirse Piperacilina/Tazobactam a hemoderivados o hidrolizados de albúmina.

ADMINISTRACION INTRAMUSCULAR
Únicamente para inyección intramuscular deberá diluirse con 4 ml de alguno de los solventes compatible por cada 2,25 g de Piperacilina/Tazobactam.
No exceder la cantidad de 2 g / 250 mg de Piperacilina/Tazobactam por cada sitio de inyección.

Estabilidades de la solución reconstituida:

- Después de reconstituidas en la forma indicada, las soluciones para uso intravenoso e intramuscular son estables por 24 horas a temperatura ambiente (20°C – 25°C) y hasta una semana en heladera (2°C – 8°C). Conservadas en vidrio o plástico. (Jeringas plásticas, bolsas de infusión intravenosa y tubuladuras).
- En caso de uso con bomba ambulatoria, la solución se mantiene estable durante 12 horas a temperatura ambiente.
- Fada Piperacilina Tazobactam no contiene conservantes. Por lo tanto deberán emplearse técnicas aséptica adecuadas en su preparación para inyección,
- Deben desecharse las soluciones sobrantes, que no se han usado.

EFECTOS ADVERSOS

La reacción adversaa notificada con mayor frecuencia (que afecta a 1 de cada 10 pacientes) es diarrea.
Entre las reacciones adversas más graves, la colitis pseudomembranosa y necrólisis epidérmica tóxica afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes. Las frecuencias de pancitopenia, shock anafiláctico y síndrome de Stevens-Johnson no pueden estimarse a partir de los datos disponibles actualmente.
En la tabla siguiente, se enumeran las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas y término preferido de MedDRA. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

PROYECTO DE PROSPECTO

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100	Raras ≥1/10.000 a <1/1.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		Sobreinfección por cándida*			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		trombocitopenia, anemia *, prueba de Coombs directa positiva, tiempo prolongado de tromboplastina parcialmente activada	leucopenia, tiempo de protombina prolongado	agranulocitosos, epistaxsis	pancitopenia *, neutropenia, púrpura, tiempo de hemorragia prolongado, anemia hemolítica, eosinofilia *, trombocitosis
Trastornos del sistema inmunológico					reacción anafilactoide*, reacción anafiláctica*, shock anafilactoide *, choque anafiláctico*, hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		hipoalbuminemia, disminución de las proteínas totales en sangre	hipopotasemia, hipoglucemia,		
Trastornos del sistema nervioso		cefalea, insomnio			
Trastornos vasculares			hipotensión, tromboflebitis, flebitis, rubefacción		
Trastornos gastrointestinales	diarrea	dolor abdominal, vómitos, náuseas, estreñimiento, dispepsia		colitis pseudo-membranosa, estomatitis	
Trastornos hepatobiliares		aumento de la alanina-aminotransferasa, aumento de la aspartato-	aumento de la bilirrubina en sangre		hepatitis, ictericia, aumento de la gammaglutamiltrans-ferasa

PAULA FERNANDEZ APODERADA DIRECTORA TÉCNICA FARMACÉUTICA M.N. 15605 LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO SA

		aminotransferasa aumento de la fosfatasa alcalina en sangre,			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		urticaria, prurito	eritema multiforme, urticaria, erupcion maculopapular	necrólisis epidérmica tóxica, necrólisis	síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis ampollosa, reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) *, pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) *
Trastornos musculoesquelé-ticos y del tejido conjuntivo			artralgia, mialgia		
Trastornos renales y urinarios		aumento de la creatinina en sangre, aumento de la urea en sangre			insuficiencia renal, nefritis tubulointersticial
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		fiebre, reacción en el lugar de inyección	escalofríos		

*ADR Identificados post comercializacion
El tratamiento con piperacilina se ha asociado a un aumento de la incidencia de fiebre y de las erupciones cutáneas en pacientes con fibrosis quística.

ADVERTENCIAS
La selección de piperacilina/tazobactam para el tratamiento de un paciente individual debe tener en cuenta la conveniencia de utilizar una penicilina semi-sintética de amplio espectro, basándose en factores como la severidad de la infección y la prevalencia de la resistencia a otros agentes antibacterianos adecuados.
Antes de iniciar el tratamiento con piperacilina/tazobactam, se debe efectuar una cuidadosa investigación sobre reacciones previas de hipersensibilidad a las penicilinas, otros betalactámicos (por ejemplo, cefalosporinas, monobactámicos o carbapenémicos) y otros alergenos. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (reacciones anafilácticas/anafilactoides [incluido el shock]) en pacientes en tratamiento con penicilinas, lo que incluye piperacilina/tazobactam. Estas reacciones tienen más probabilidades de aparecer en personas con antecedentes de sensibilidad a múltiples alergenos.

PAULA FERNANDEZ
DIRECTORA TECNICA
FARMACEUTICA - M.N. 15695
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

Las reacciones graves de hipersensibilidad precisan la suspensión del antibiótico y pueden requerir la administración de epinefrina y otras medidas de urgencia.
Piperacilina/Tazobactam puede causar reacciones cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos, y pustulosis exantemática aguda generalizada. Se debe controlar estrechamente a los pacientes que desarrollen una erupción cutánea y se debe interrumpir el tratamiento con Piperacilina/Tazobactam si las lesiones progresan.
La colitis pseudomembranosa inducida por antibióticos se puede manifestar por una diarrea grave y persistente, que puede resultar potencialmente mortal. La aparición de los síntomas de colitis pseudomembranosa se puede producir durante o después del tratamiento antibacteriano. En estos casos se debe interrumpir piperacilina/tazobactam.
El tratamiento con piperacilina/tazobactam puede dar lugar a la aparición de microorganismos resistentes, que podrían provocar sobreinfecciones.
Se han producido manifestaciones hemorrágicas en algunos pacientes tratados con antibióticos betalactámicos. Estas reacciones se han asociado, en algunas ocasiones, a alteraciones de las pruebas de coagulación, tales como tiempo de coagulación, agregación plaquetaria y tiempo de protrombina, y son más probables en pacientes con insuficiencia renal. Si se producen manifestaciones hemorrágicas, se debe retirar el antibiótico e instaurarse un tratamiento apropiado.
Se puede producir leucopenia y neutropenia, especialmente durante el tratamiento prolongado; en consecuencia, se debe realizar una evaluación periódica de la función hematopoyética.
Al igual que sucede con otras penicilinas, cuando se administran dosis altas, pueden aparecer complicaciones neurológicas manifestadas por convulsiones, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

PRECAUCIONES
Cada vial de Piperacilina/tazobactam 2 g/0,25 g contiene 4,72 mmol (109 mg) de sodio y cada vial o frasco de Piperacilina/tazobactam 4 g/0,5 g contiene 9,44 mmol (217 mg) de sodio, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en de sodio.
Se puede producir hipopotasemia en pacientes con bajas reservas de potasio o en los que reciben medicamentos concomitantes que pueden disminuir las concentraciones de potasio; sería recomendable realizar determinaciones periódicas de electrolitos a estos pacientes.
Insuficiencia renal
Debido a su posible nefrotoxicidad, 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 la función renal.
En un análisis secundario en el que se utilizó información de un ensayo aleatorio con un gran número de pacientes, multicéntrico, y controlado, cuando se examinó la tasa de filtración glomerular (GFR) después de la administración de antibióticos de uso frecuente en pacientes en estado crítico, el uso de piperacilina/tazobactam se asoció con una tasa más baja de mejora de GFR reversible en comparación con otros antibióticos. Este análisis secundario concluyó que piperacilina/tazobactam era la causa de recuperación renal tardía en estos pacientes.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Relajantes musculares no despolarizantes
En su administración concomitante con vecuronio, se ha relacionado piperacilina con la prolongación del bloqueo neuromuscular del vecuronio. Debido a sus mecanismos de acción similares, es previsible que el bloqueo neuromuscular producido por cualquiera de los relajantes musculares no despolarizantes se pueda prolongar en presencia de piperacilina.

Anticoagulantes orales

PAULA FERNÁNDEZ
APODERADA
DIRECTORA TÉCNICA
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

Durante la administración simultánea de heparina, anticoagulantes orales y otras sustancias que puedan afectar al sistema de coagulación sanguínea, incluida la función trombocítica, se deben realizar pruebas de coagulación adecuadas con mayor frecuencia y vigilarse periódicamente.

Metotrexato
Piperacilina puede reducir la eliminación de metotrexato; por ello, se deben controlar los niveles séricos de metotrexato para evitar la toxicidad del fármaco.

Probenecid
Como con otras penicilinas, la administración simultánea de probenecid y piperacilina/tazobactam prolonga la semivida y reduce el aclaramiento renal de piperacilina y el tazobactam, aunque las concentraciones plasmáticas máximas de ambos fármacos no se ven afectadas.

Aminoglucósidos
Piperacilina, bien sola o con tazobactam, no alteró significativamente la farmacocinética de la tobramicina en sujetos con una función renal normal y en aquellos con insuficiencia renal leve o moderada. La farmacocinética de piperacilina, el tazobactam y el metabolito M1 tampoco se vio alterada significativamente por la administración de tobramicina.
Se ha demostrado la inactivación de tobramicina y gentamicina por piperacilina en pacientes con insuficiencia renal grave.

Vancomicina
No se han observado interacciones farmacocinéticas entre piperacilina/tazobactam y vancomicina.
Sin embargo, un número limitado de estudios retrospectivos han detectado una mayor incidencia de insuficiencia renal aguda en pacientes a los que se ha administrado de forma concomitante piperacilina/tazobactam y vancomicina en comparación con vancomicina sola.

Efectos sobre las pruebas de laboratorio
Como con otras penicilinas, los métodos no enzimáticos de medición de la glucosuria pueden producir resultados falsos positivos. En consecuencia, durante el tratamiento con Piperacilina/Tazobactam se requieren métodos enzimáticos de medición de la glucosuria.

PAULA FERNANDEZ
APODERADA
DIRECTORA TECNICA
FARMACEUTICA - M.N. 15693
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A

Diversos métodos químicos de determinación de la proteinuria pueden dar lugar a resultados falsos positivos. La determinación de la proteinuria con tiras reactivas no se ve afectada.
La prueba de Coombs directa podría ser positiva.
Las pruebas de enzimoinmunoanálisis (EIA) de *Platelia Aspergillus* de los laboratorios Bio-Rad podrían dar lugar a resultados falsos positivos en los pacientes tratados con Piperacilina/Tazobactam. Se han notificado reacciones cruzadas entre polisacáridos y polifuranosas no provenientes de *Aspergillus* y la prueba de EIA de *Platelia Aspergillus* de los laboratorios Bio-Rad.
Los resultados positivos de los métodos que se han enumerado en pacientes tratados con Piperacilina/tazobactam deben confirmarse con otros métodos diagnósticos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de Piperacilina/Tazobactam en mujeres embarazadas.
Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, pero no teratogenidad, con dosis tóxicas para la madre.
Piperacilina y tazobactam atraviesan la placenta. Piperacilina/tazobactam sólo se deben utilizar durante el embarazo si está claramente indicado, p.e: si los beneficios esperados superan los posibles riesgos para la mujer embarazada y para el feto.

Lactancia

Piperacilina se excreta en bajas concentraciones en la leche materna; no se han estudiado las concentraciones de tazobactam en la leche materna. Solamente se debe tratar a las mujeres en periodo de lactancia si los beneficios esperados superan los posibles riesgos para la mujer y para el niño.
Fertilidad
Un estudio de fertilidad realizado en ratas no mostró ningún efecto sobre la fertilidad y el apareamiento tras la administración intraperitoneal de tazobactam o de la combinación piperacilina/tazobactam.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.
CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos, a cualquier otro antibacteriano penicilínico o a alguno de los excipientes.
Antecedentes de reacciones alérgicas agudas graves a cualquier otro principio activo betalactámico (por ejemplo, cefalosporinas, monobactámicos o carbapenémicos). **SOBREDOSIFICACION**

Síntomas

Se han notificado casos de sobredosis post-comercialización con piperacilina/tazobactam. La mayoría de las reacciones adversas presentadas, como náuseas, vómitos y diarrea, también se han notificado con la dosis habitual recomendada. Los pacientes pueden presentar excitabilidad neuromuscular o convulsiones si se administran por vía intravenosa dosis más altas de las recomendadas (especialmente en presencia de insuficiencia renal).

Tratamiento

En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con piperacilina/tazobactam. No se conoce ningún antídoto específico.
Se deberá administrar el tratamiento de soporte y sintomático acorde con el estado clínico del paciente.

Las concentraciones excesivas de piperacilina o tazobactam en sangre se pueden reducir mediante hemodiálisis. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los **Centros de Toxicología:**

- **Hospital de Pediatría Ricardo Gutié-rrez: (011) 4962-6666/2247.**
- **Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777.**
- **Hospital de Pediatría "Dr. Garrahan": (011) 4943-1455**

PRESENTACIÓN

FADA Piperacilina Tazobactam 2,25 y 4.5 g: envases conteniendo 1 frasco ampolla con polvo para inyectable y 5, 10, 20, 25, 50 y 100 frascos ampolla para Uso Hospitalario Exclusivo.
FADA Piperacilina Tazobactam 4,50 g, (pack para infusión): envase conteniendo 1 frasco ampolla con polvo estéril y 1 frasco ampolla con disolvente

- **Este medicamento deberá ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta mé-dica**
- **Conservar en lugar fresco**
- **Proteger de la luz.**
- **Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.
Certificado N°43.206.
Director Técnico: Jorge A. Moglia

Elaborado en: Madero 160 – C.A.B.A.

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Tabaré 1641 – C.A.B.A – Rep. Argentina

Fecha de Revisión: Disp. 3946
Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

Lea toda la Información para el paciente detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta información, ya que puede tener que volver a leerla
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico
- Este medicamento se ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque presenten los mismos síntomas de enfermedad, ya que puede perjudicarles.
- Informe a su médico si experimenta cualquier efecto adverso mencionado o no en esta Información para el paciente.

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:

Piperacilina (como Piperacilina sódica)	2,00 g / 4,00 g;

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-52074675-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 17 de Octubre de 2018

Referencia: 6556-18-7 prospecto tazobactam.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.17 09:12:48 -03'00'

Soledad Uran
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.17 09:12:51 -03'00'

Laboratorio Internacional Argentino SA

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

FADA PIPERACILINA TAZOBACTAM®
PIPERACILINA TAZOBACTAM
Polvo para Inyectable

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

Lea toda la Información para el paciente detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta información, ya que puede tener que volver a leerla
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico
- Este medicamento se ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque presenten los mismos síntomas de enfermedad, ya que puede perjudicarles.
- Informe a su médico si experimenta cualquier efecto adverso mencionado o no en esta Información para el paciente.

1 – QUÉ ES FADA PIPERACILINA TAZOBACTAM Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Piperacilina pertenece al grupo de medicamentos llamado "antibióticos penicilínicos de amplio espectro" y pueden destruir muchos tipos de bacterias. Tazobactam puede evitar que algunas bacterias resistentes sobrevivan a los efectos de la piperacilina. De esta forma, al administrar juntos piperacilina y tazobactam, se destruyen más tipos de bacterias.

Piperacilina/Tazobactam se utiliza en adultos y adolescentes para tratar infecciones bacterianas, como las que afectan al aparato respiratorio inferior (pulmones), aparato urinario (riñones y vejiga), abdomen, piel o sangre. Piperacilina/Tazobactam se puede utilizar para tratar infecciones bacterianas en pacientes con recuentos bajos de glóbulos blancos (menor resistencia a las infecciones).

Piperacilina/Tazobactam se utiliza en niños entre 2 y 12 años de edad para tratar infecciones en el abdomen, como apendicitis, peritonitis (infección del fluido y del revestimiento de los órganos del abdomen), y las infecciones de la vesícula biliar. Piperacilina/Tazobactam se

PAULA FERNANDEZ
APODERADA
DIRECTORA TECNICA
FARMACEUTICA - M.N. 15695

1

F. LIO 124
SECRETARÍA DE SALUD

Laboratorio Internacional Argentino SA

puede utilizar para tratar infecciones bacterianas en pacientes con recuentos bajos de glóbulos blancos (menor resistencia a infecciones).

En determinadas infecciones graves, su médico puede decidir utilizar piperacilina/tazobactam en combinación con otros antibióticos.

2 – QUÉ NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR TRATAMIENTO CON FADA PIPERACILINA TAZOBACTAM

No debe recibir FADA PIPERACILINA TAZOBACTAM:

- si es alérgico a piperacilina o tazobactam o a alguno de los demás componentes de este medicamento,
- si es alérgico a los antibióticos llamados penicilinas, cefalosporinas u otros inhibidores de las beta-lactamasas, ya que podría ser alérgico a piperacilina/tazobactam.

Precauciones y Advertencias
Consulte a su médico o farmacéutico o enfermera antes de empezar a usar piperacilina/tazobactam:
- si tiene alergias. Si tiene varias alergias, asegúrese de decírselo a su médico u otro profesional sanitario antes de recibir este producto,
- si padece diarrea antes del tratamiento o si la empieza a tener durante o después del tratamiento. En este caso, asegúrese de decírselo inmediatamente a su médico u otro profesional sanitario. No tome ningún medicamento para la diarrea sin consultar antes con su médico,
- si tiene los niveles de potasio en sangre bajos. Es posible que su médico quiera examinarle los riñones antes de recibir este medicamento y podría realizarle análisis de sangre periódicos durante el tratamiento,
- si tiene problemas de riñón o de hígado, o si recibe hemodiálisis. Es posible que su médico quiera examinarle los riñones antes de recibir este medicamento y podría realizarle análisis de sangre periódicos durante el tratamiento,
- si está utilizando determinados medicamentos (llamados anticoagulantes) para evitar el exceso de coagulación de la sangre (ver también "Uso de Piperacilina/Tazobactam con otros medicamentos" en este prospecto) o si presenta una hemorragia inesperada durante el tratamiento. En este caso, debe informar inmediatamente a su médico u otro profesional sanitario,
- si presenta convulsiones durante el tratamiento. En este caso, debe informar inmediatamente a su médico u otro profesional sanitario,

PAULA FERNANDEZ
APODERADA
DIRECTORA TÉCNICA
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

- si piensa que le ha aparecido una infección nueva o le ha empeorado la infección. En este caso, debe informar inmediatamente a su médico u otro profesional sanitario.

Niños menores de 2 años
No se recomienda utilizar piperacilina/tazobactam en niños menores de 2 años de edad debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia.

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta. Algunos medicamentos pueden tener interacciones con la piperacilina o el tazobactam.

Estos incluyen:
- un medicamento para la gota (probenecid). Este producto puede aumentar el tiempo que tardan piperacilina y tazobactam en eliminarse del organismo,
- medicamentos que se utilizan para diluir la sangre o para tratar los coágulos de sangre (por ejemplo, heparina, warfarina o ácido acetilsalicílico),
- medicamentos que se utilizan para relajar los músculos durante la cirugía. Informe a su médico si se va a someter a una anestesia general,
- metotrexato (un medicamento que se utiliza para el tratamiento del cáncer, la artritis o la psoriasis). La piperacilina y el tazobactam pueden aumentar el tiempo que tarda el metotrexato en eliminarse del organismo, - medicamentos que disminuyen el nivel de potasio en la sangre (p.ej. pastillas para orinar o algunos medicamentos para el cáncer),
- medicamentos que contengan otros antibióticos como tobramicina o gentamicina. Informe a su médico si tiene problemas renales.
Efectos sobre los análisis de laboratorio
Si tiene que proporcionar una muestra de sangre u orina, dígale al médico o al personal de laboratorio que está usando piperacilina/tazobactam.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico u otro profesional sanitario antes de utilizar este medicamento. Su médico decidirá si piperacilina/tazobactam es adecuado para usted.
La piperacilina y el tazobactam pueden pasar al niño en el útero o a través de la leche materna. Si está amamantando a un niño, su médico decidirá si piperacilina/tazobactam es adecuado para usted.

Conducción y uso de máquinas

PAULA FERNANDEZ
APODERADA
DIRECTORA TECNICA
FARMACEUTICA - M.N. 15605
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

Laboratorio Internacional Argentino SA

No se prevé que el uso de Piperacilina/Tazobactam influya en la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

3 – CÓMO SE ADMINISTRA FADA PIPERACILINA TAZOBACTAM

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.
Su médico u otro profesional sanitario le administrará este medicamento mediante perfusión intravenosa (en una vena con un gotero durante 30 minutos).
Dosis
La dosis de medicamento que se le administre depende de la enfermedad por la que se le trata, de su edad y de si tiene o no problemas de riñón.

Adultos y adolescentes de 12 años o más
La dosis habitual es de 4 g/0,5 g de piperacilina/tazobactam administrada cada 6-8 horas a través de una vena (directamente en la circulación sanguínea).

Niños de 2 a 12 años de edad
La dosis habitual para niños con infecciones abdominales es de 100 mg/12,5 mg/kg de peso corporal de piperacilina/tazobactam administrada cada 8 horas a través de una vena (directamente en la circulación sanguínea). La dosis habitual para niños con cifras bajas de glóbulos blancos es de 80 mg/10 mg/kg de peso corporal de piperacilina/tazobactam administrada cada 6 horas a través de una vena (directamente en la circulación sanguínea). Su médico calculará la dosis en función del peso del niño, pero cada dosis individual no superará 4 g/0,5 g de piperacilina/tazobactam.

Se le administrará piperacilina/tazobactam hasta que los signos de infección hayan desaparecido por completo (de 5 a 14 días).

Pacientes con problemas renales
Puede ser necesario que su médico le reduzca la dosis de piperacilina/tazobactam o la frecuencia de administración. También es posible que su médico desee realizarle unos análisis de sangre para asegurarse de que recibe la dosis adecuada del tratamiento, especialmente si tiene que utilizar este medicamento durante mucho tiempo.

Si usa más Piperacilina/Tazobactam del que debe
Como un médico u otro profesional sanitario le va a administrar piperacilina/tazobactam, es poco probable que reciba una dosis equivocada. Sin embargo, si sufre efectos adversos,

PAULA FERNANDEZ
APODERADA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICA - M.N. 15095

EX-2018-52076647-APN-DERM#ANMAT

Laboratorio Internacional Argentino SA

como convulsiones, o piensa que le han administrado demasiado medicamento, dígaselo a su médico inmediatamente.

Si olvidó usar Piperacilina/Tazobactam
Si piensa que no le han administrado una dosis de piperacilina/tazobactam, dígaselo inmediatamente a su médico u otro profesional sanitario.
Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4 – POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.
Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, **informe a su médico inmediatamente**.

Los efectos adversos graves (con la frecuencia entre paréntesis) de piperacilina/ tazobactam son:
- erupciones cutáneas graves [síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis bullosa (no conocida), dermatitis exfoliativa (no conocida), necrólisis epidérmica tóxica (rara)] que aparece inicialmente como lunares rojizos o manchas circulares con ampollas centrales en el tronco. Otros signos incluyen úlceras en la boca, garganta, nariz, extremidades, genitales y conjuntivitis (ojos rojos e hinchados). La erupción puede progresar a formación de ampollas o descamación generalizada de la piel y, potencialmente, puede ser mortal,
- reacción alérgica potencialmente grave (reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos) que puede afectar la piel y otros de los órganos más importantes del organismo como riñones o el hígado (no conocida),
- una enfermedad de la piel (pustulosis exantemática aguda generalizada) acompañada de fiebre, que consiste en numerosas pústulas pequeñas llenas de líquido que aparecen en grandes áreas de piel hinchada y enrojecida (no conocida),
- hinchazón de la cara, labios, lengua u otras partes del cuerpo (no conocida),
- falta de aire, silbidos o dificultad al respirar (no conocida),
- erupción grave o habones (poco frecuente), picor o erupción en la piel (no conocida),
- coloración amarillenta de los ojos y la piel (no conocida),
- daño de células sanguíneas (los síntomas incluyen: falta de aire cuando no lo espera, orina de color rojo o marrón (no conocida), hemorragias nasales (rara), moretones (no conocida), disminución grave de los glóbulos blancos en la sangre (rara)]
- diarrea grave o persistente acompañada de fiebre o debilidad (rara),

PAULA FERNANDEZ
APODERADA
DIRECTORA TÉCNICA

ANMAT
FOLIO
128
SECRETARIA DE SALUD

Laboratorio Internacional Argentino SA

Si alguno **de los siguientes** efectos adversos es grave o si experimenta cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto informe a su médico o a otro profesional sanitario.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):
- diarrea.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)
- infección por levaduras,
- disminución de las plaquetas, disminución de los glóbulos rojos o de la hemoglobina (pigmento de la sangre), pruebas de laboratorio anormales (Coombs directo positivo), prolongación del tiempo de coagulación de la sangre (tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado),
- disminución de las proteínas en sangre,
- dolor de cabeza, insomnio,
- dolor abdominal, vómitos, náuseas, estreñimiento, malestar de estómago,
- aumento de las enzimas hepáticas en sangre,
- erupciones en la piel, picor,
- análisis de sangre del riñón anormales,
- fiebre, reacción en el lugar de inyección,
- erupción cutánea, picazón

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)
- disminución de los glóbulos blancos en sangre (leucopenia), prolongación del tiempo de coagulación de la sangre (tiempo de protrombina prolongado),
- disminución del potasio en sangre, disminución de azúcar en sangre,
- tensión arterial baja, inflamación de las venas (dolor al tocar o enrojecimiento de la zona afectada), enrojecimiento de la piel,
- aumento de un producto de degradación del pigmento de la sangre (bilirrubina),
- reacciones cutáneas con enrojecimiento, formación de lesiones cutáneas, urticaria,
- dolor de músculos y articulaciones,
- escalofríos.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas)
- disminución grave de los glóbulos blancos, sangrado de la nariz,
- infección grave del colon, inflamación de la membrana mucosa de la boca,
- desprendimiento de la capa superior de la piel en todo el cuerpo (necrólisis epidérmica tóxica).

PAULA FERNANDEZ
APODERADA
DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA M.N. 15685
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO SA

ANMAT FOLIO 109 SECRETARIA DE SALUD

Laboratorio Internacional Argentino SA

Efectos adversos de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- reacción alérgica y reacción alérgica grave,
- función renal deficiente y problemas renales,
- un tipo de enfermedad pulmonar donde los eosinófilos (un tipo de glóbulos blancos) aparecen en el pulmón en mayor número.

En los pacientes con fibrosis quística, el tratamiento con piperacilina se ha asociado a un aumento de la incidencia de fiebre y erupciones en la piel.

5 – CÓMO CONSERVAR FADA PIPERACILINA TAZOBACTAM

ADMINISTRACIÓN ENDOVENOSA
El frasco-ampolla monodosis deberá emplearse inmediatamente de reconstituido.
Deberá descartarse la solución sobrante después de 24 horas si fue mantenida a temperatura ambiente (20°C – 25°C) o después de 48 hs si fue mantenida en heladera (2°C – 8°C).

6 – CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Cada frasco ampolla contiene: Piperacilina (como Piperacilina sódica) 2,00 g / 4,00 g; Tazobactam (como Tazobactam sódico) 0,25 g / 0,50 g.
Pack para infusión
Cada frasco ampolla contiene: Piperacilina (como sal sódica) 4,00 g; Tazobactam (como sal sódica) 0,50 g.
Cada frasco ampolla con disolvente contiene: Agua para inyección, 50,00 ml.
FADA Piperacilina Tazobactam 2,25 y 4.5 g: envases conteniendo 1 frasco ampolla con polvo para inyectable y 5, 10, 20, 25, 50 y 100 frascos ampolla para Uso Hospitalario Exclusivo.
FADA Piperacilina Tazobactam 4,50 g, (pack para infusión): envase conteniendo 1 frasco ampolla con polvo estéril y 1 frasco ampolla con disolvente

7 – QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS O INGESTA ACCIDENTAL

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros de Toxicología:

Atención especializada para niños:
Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez: (011)4962-6666/2247

PAULA FERNANDEZ
APODERADA
DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO SA

Laboratorio Internacional Argentino SA

Sánchez de Bustamante 1399 (C.A.B.A.)
Hospital de Pediatría "Dr. Garrahan": (011) 4943-1455

Atención especializada para adultos:
Hospital A. Posadas: (011)4658-7777 – 4654-6648
Av. Presidente Illía y Marconi (Haedo – Pcia. de Buenos Aires)
Hospital Fernández: (011)4801-5555
Cerviño:3356 (C.A.B.A.)

MANTENER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.
Certificado N°43.206.
Directora Técnica: Paula Fernández - Farmacéutica.

Fecha de última revisión:

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Tabaré 1641 – C.A.B.A – Rep. Argentina

PAULA FERNANDEZ
APODERADA
DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA - M.N. 15655
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO SA

8

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-52076647-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 17 de Octubre de 2018

Referencia: 6556-18-7 inf pac tazobactam.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.17 09:18:33 -03'00'

Soledad Uran
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.17 09:18:34 -03'00'