



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

**5276**

DISPOSICIÓN N°

BUENOS AIRES, 01 JUL 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000421-15-6 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 rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada PIPERACILINA - TAZOBACTAM NORTHIA / PIPERACILINA TAZOBACTAM Forma farmacéutica y concentración: POLVO ESTERIL PARA INYECTABLE, PIPERACILINA (COMO PIPERACILINA SODICA) 4 g - TAZOBACTAM (COMO SAL SODICA) 500 mg, aprobada por Certificado N° 50.658.

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.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT

Rp.  
G |



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

5276

Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 81 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada PIPERACILINA – TAZOBACTAM NORTHIA / PIPERACILINA TAZOBACTAM Forma farmacéutica y concentración: POLVO ESTERIL PARA INYECTABLE, PIPERACILINA (COMO PIPERACILINA SODICA) 4 g – TAZOBACTAM (COMO SAL SODICA) 500 mg, aprobada por Certificado Nº 50.658 y Disposición Nº 0680/03, propiedad de la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., cuyos textos constan de fojas 57 a 63, 65 a 71 y 73 a 79, para los prospectos y de fojas 64, 72 y 80, para los rótulos.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **5276**

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0680/03 los prospectos autorizados por las fojas 57 a 63 y los rótulos autorizados por la foja 64, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.


ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 50.658 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-000421-15-6

DISPOSICIÓN N° **5276**

Jfs

  
Ing. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

Rp. 1  
Gy



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**5.276** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.658 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: PIPERACILINA – TAZOBACTAM NORTHIA / PIPERACILINA TAZOBACTAM Forma farmacéutica y concentración: POLVO ESTERIL PARA INYECTABLE, PIPERACILINA (COMO PIPERACILINA SODICA) 4 g – TAZOBACTAM (COMO SAL SODICA) 500 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0680/03.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-013081-01-2.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos, Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0680/03.	Prospectos de fs. 57 a 63, 65 a 71 y 73 a 79, corresponde desglosar de fs. 57 a 63. Rótulos de fs. 64, 72 y 80, corresponde desglosar fs. 64.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Rp. /  
G#



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 50.658 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de...**01 JUL 2015**

Expediente Nº 1-0047-0000-000421-15-6

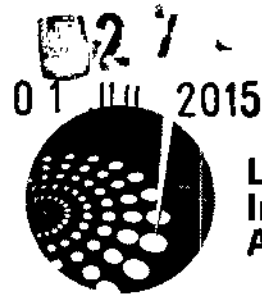
DISPOSICIÓN Nº

**51276**

Jfs

Ing. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

Ep  
G



**Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA**

Proyecto de Prospecto  
Industria Argentina

Venta bajo receta Archivada

**PIPERACILINA-TAZOBACTAM NORTHIA**  
**PIPERACILINA TAZOBACTAM**  
(Código ATC: J01 CR)  
Polvo Estéril para Inyectable IV-IM

**FORMULA**

Cada frasco-ampolla de 4,5 g contiene:

Piperacilina (como Piperacilina Sódica)	4 g
Tazobactam (como sal sódica)	500 mg

**ACCION TERAPEUTICA**

Antibiótico de amplio espectro.

**INDICACIONES**

Tratamiento de las siguientes infecciones bacterianas locales y/o sistémicas, en las que se ha detectado o se sospecha la presencia de organismos susceptibles:

- Infecciones de las vías respiratorias inferiores.
- Infecciones de las vías urinarias (con complicaciones o sin ellas).
- Infecciones intraabdominales.
- Infecciones de la piel y de los tejidos blandos.
- Septicemia bacteriana.
- Infecciones polimicrobianas: indicado para las infecciones polimicrobianas, incluidas aquéllas en las que se sospecha la presencia de organismos aeróbicos y anaeróbicos (infecciones intraabdominales, infecciones de la piel y de los tejidos blandos, infecciones de las vías respiratorias inferiores).

En combinación con un aminoglucósido, está indicado para los casos de infecciones bacterianas en niños o adultos neutropénicos.

Si bien está indicado sólo para las condiciones detalladas más arriba, en razón de su contenido de Piperacilina, también resulta efectivo en las infecciones causadas por organismos susceptibles a esta droga. En consecuencia, el tratamiento de las infecciones mixtas producidas por organismos susceptibles a la Piperacilina y organismos productores de  $\beta$ -lactamasas susceptibles a Piperacilina-Tazobactam no requerirán el agregado de otro antibiótico.

Dado el amplio espectro de actividad, resulta especialmente útil en el tratamiento de las infecciones mixtas y en el tratamiento empírico inicial, antes de contar con los resultados de las pruebas de sensibilidad.

Este medicamento actúa en forma sinérgica con los aminoglucósidos contra ciertas cepas de Pseudomona aeruginosa. El tratamiento combinado ha resultado satisfactorio, especialmente en pacientes con defensas disminuidas. Deberán utilizarse las dosis terapéuticas completas de cada una de las drogas. Tan pronto como se conozcan los resultados de los cultivos y las pruebas de susceptibilidad, se adecuará el tratamiento antimicrobiano, si fuera necesario.

**ESPECTRO ANTIMICROBIANO**

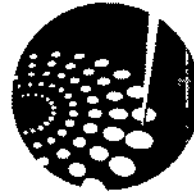
La asociación Piperacilina/Tazobactam resulta muy activa contra los microorganismos sensibles a la Piperacilina, así como también contra muchos microorganismos productores de  $\beta$ -lactamasas resistentes a la Piperacilina.

- Bacterias gram-negativas: la mayoría de las cepas de Escherichia coli, Klebsiella spp., incluyendo (K. oxytoca, K. pneumoniae), Proteus spp. (Proteus vulgaris, Proteus mirabilis), Salmonella spp., Shigella spp., Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Moraxella spp. (M. catarrhalis), Haemophilus spp. (H. influenzae, H. parainfluenzae), Pasteurella multocida, Yersinia spp., Campylobacter spp., Gardnerella vaginalis, productoras y no pro-

Laboratorio Internacional Argentino S.A.  
Leandro Aldo Tegliebue  
Co-Director Técnico  
Farmacéutico M.N. 15138

54

5276



**Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA**

ductoras de  $\beta$ -lactamasas, mediadas por los plásmidos. Muchas cepas de *Enterobacter* spp. (*E. cloacae*, *E. aerogenes*), *Citrobacter* spp, incluyendo (*C. freundii*, *C. diversus*), *Providencia* spp., *Morganella morganii*, *Serratia* spp. (*S. marcescens*, *S. liquifaciens*), *Pseudomonas aeruginosa* y otras *Pseudomonas* spp. (*P. cepacia*, *P. fluorescens*), *Xanthomona maltophilia*, *Acinetobacter* spp., productoras y no productoras de b-lactamasas, mediadas por los cromosomas.

- Bacterias gram-positivas: Cepas de estreptococos (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. bovis*, *S. agalactiae*, *S. viridans*, Grupo C, Grupo G), enterococos (*E. faecalis*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus* no resistente a la meticilina), *S. saprophyticus*, *S. epidermidis* (estafilococos coagulasa-negativos), *Corinebacteria*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia* spp., productoras y no productoras de b-lactamasas.

- Bacterias anaeróbicas: Anaerobios productores y no productores de b-lactamasas, tales como *Bacteroides* spp, incluyendo (*B. bivius*, *B. distans*, *B. capillosus*, *B. Melaninogenicus*, *B. Oralis*) incluidos, el grupo de *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*, *B. vulgatus*, *B. distans*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. uniformis*, *B. asaccharolyticus*) así como también *Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium* spp, el grupo de las *Eubacterium*, *Clostridia* spp. (*C. difficile*, *C. perfringens*), *Vellonella* sp. y *Actinomyces* sp.

#### ACCION FARMACOLOGICA

Piperacilina, una penicilina semisintética de amplio espectro, activa contra muchas bacterias aerobias gram positivas y gram negativas, ejerce actividad bactericida por inhibición de la síntesis de la pared y el tabique celular. Tazobactam, una sulfona del ácido triazolimetil penicilánico, es un inhibidor de diversas  $\beta$ -lactamasas (Richmond-Sykes clase III [Bush clases 2 b & 2 bJ) incluyendo las mediadas cromosómicamente por enzimas y por plásmidos que comúnmente causan resistencia a penicilinas y cefalosporinas, incluso las cefalosporinas de tercera generación. La presencia de Tazobactam en la formulación Piperacilina/Tazobactam potencia y expande el espectro antibiótico de Piperacilina, para incluir muchas bacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas normalmente resistentes a ésta y otros antibióticos  $\beta$ -lactámicos. De tal manera, Piperacilina-Tazobactam combina las propiedades de un antibiótico de amplio espectro y un inhibidor de las betalactamasas.

#### FARMACOCINETICA

Biodisponibilidad y absorción: Piperacilina y Tazobactam son bien absorbidos cuando se administran por vía intramuscular, con biodisponibilidad absoluta del 71% para Piperacilina y 83% para Tazobactam.

Distribución y niveles en el plasma: Las concentraciones medias plasmáticas de Piperacilina y Tazobactam en el estado estable de la combinación, aparecen en Tablas 1-3. Las concentraciones máximas de Piperacilina y Tazobactam en plasma se obtienen inmediatamente al término de una inyección o infusión intravenosa, y en el caso de la inyección intramuscular, al cabo de 40-50 minutos. Cuando se administra Piperacilina con Tazobactam las concentraciones plasmáticas de Piperacilina son similares a las que se obtienen cuando se administran dosis equivalentes de Piperacilina sola.

#### TABLA 1

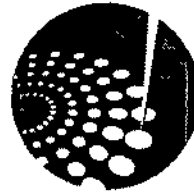
Niveles Plasmáticos en Adultos, después de la Infusión Intravenosa, (duración cinco minutos) de Piperacilina Tazobactam (Estado estable).

NIVELES PLASMATICOS DE PIPERACILINA ( $\mu\text{g/ml}$ )						
Dosis de Piperacilina/Tazobactam	5 min*	30 min	1h	2h	3h	4h
4 g/500 mg	364	165	92	37	16	7
NIVELES PLASMATICOS DE TAZOBACTAM ( $\mu\text{g/ml}$ )						
Dosis de Piperacilina/Tazobactam	5 min*	30 min	1h	2h	3h	4h
4 g/500 mg	34,3	17,9	10,8	4,8	2,0	0,9

\*Al completar 5 minutos de la infusión intravenosa.

Laboratorio Internacional Argentino S.A.  
Leandro Aldo Tagliabue  
Co-Director Técnico  
Farmacéutico M.N. 12138

5276



**Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA**

### TABLA 2

Niveles Plasmáticos en Adultos después de una Infusión Intravenosa, de treinta minutos, de Piperacilina/Tazobactam (Estado estable).

NIVELES PLASMATICOS DE PIPERACILINA ( $\mu\text{g/ml}$ ).						
Dosis de Piperacilina/Tazobactam.	30 min*	1h	1,5h	2h	3h	4h
4 g/500 mg	298	141	87	47	16	7
NIVELES PLASMATICOS DE TAZOBACTAM ( $\mu\text{g/ml}$ ).						
Dosis de Piperacilina/Tazobactam	30 min*	1h	1,5h	2h	3h	4h
4 g/500 mg	33,8	17,3	11,7	6,8	2,8	1,3

\*Al completar 30 minutos de la infusión intravenosa.

### TABLA 3

Niveles Plasmáticos en Adultos después de la Inyección Intramuscular de Piperacilina/Tazobactam (Estado Constante).

NIVELES PLASMATICOS DE PIPERACILINA ( $\mu\text{g/ml}$ ).						
Dosis de Piperacilina/Tazobactam	30 min	1 h	1,5 h	2h	3h	4h
2 g/250 mg	55	45	31	19	8	4
NIVELES PLASMATICOS DE TAZOBACTAM ( $\mu\text{g/ml}$ ).						
Dosis de Piperacilina/Tazobactam	30 min	1 h	1,5h	2h	3h	4h
2 g/250 mg	10,5	7,4	4,9	3,2	1,4	0,9

El aumento (aproximadamente 28%) en los niveles plasmáticos de Piperacilina y Tazobactam es más que lineal al aumentar la dosis por encima del límite posológico 2 g de Piperacilina/250 mg de Tazobactam a 4 g Piperacilina/500 mg de Tazobactam. En sujetos sanos, la vida media de eliminación plasmática de Piperacilina varía desde 0,7 a 1,2 horas, después de administrarse una dosis única o dosis múltiple. Estas vidas medias no se afectan por la dosis o la duración de la infusión. Piperacilina y Tazobactam se fijan a las proteínas plasmáticas en un 30% aproximadamente. La combinación Piperacilina-Tazobactam se distribuye ampliamente en tejidos y humores, incluyendo la mucosa intestinal, la vesícula biliar, pulmones y bilis.

**Biotransformación:** Piperacilina no se biotransforma en el hombre. Tazobactam se metaboliza a un metabolito único, microbiológicamente inactivo.

**Vía de Eliminación:** Piperacilina y Tazobactam se eliminan por el riñón, vía filtrado glomerular y secreción activa. Piperacilina se excreta rápidamente en forma de droga inalterada, con un 68% de la dosis presente en la orina. Piperacilina también se elimina por la bilis. El Tazobactam y su metabolito se eliminan principalmente por vía renal, el 80% de la dosis en forma de droga inalterada y el resto de la dosis en forma de metabolito.

**Disfunción Renal:** La vida media de la Piperacilina y la del Tazobactam aumentan cuando hay disminución en el clearance de creatinina; la Piperacilina puede aumentar al doble, y el Tazobactam al cuádruple cuando el clearance es menor a 20 ml/min, en comparación con pacientes con función renal normal. Se recomienda el ajuste de la posología cuando el clearance de creatinina está por debajo de 40 ml/min Piperacilina y Tazobactam son extraídos del cuerpo durante la hemodiálisis, con 30% y 40% de la dosis de Piperacilina y Tazobactam respectivamente (más un 5% adicional de Tazobactam removido como metabolito), recuperados en el líquido de diálisis. Piperacilina y Tazobactam son extraídos del cuerpo por diálisis peritoneal, con 6% y 21% de la dosis respectivamente (más un 16% adicional de Tazobactam removido como metabolito), presentes en el dializado. Véase Posología y Administración, con respecto a recomendaciones para pacientes sometidos a hemodiálisis.

**Insuficiencia Hepática:** La vida media de la Piperacilina y la del Tazobactam aumentan en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, no es necesario el ajuste de la posología en dichos pacientes.

### POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

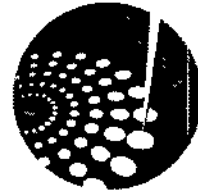
Los pacientes neutropénicos con signos de infección (por ejemplo, fiebre) deberán recibir tratamiento empírico inicial con antibióticos, antes de contar con los resultados de laboratorio.

Piperacilina-Tazobactam Northia puede administrarse por medio de una inyección endovenosa lenta (3-5 minu-

CA



5276



**Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA**

tos) o por infusión endovenosa (20-30 minutos).

**Adultos y niños mayores de 12 años.** La dosis habitual para adultos y niños mayores de 12 años con función renal normal es de 4,5 g de Piperacilina-Tazobactam Northia cada ocho horas. La dosis diaria total depende de la gravedad y de la localización de la infección y puede oscilar entre los 2,25 g y los 4,5 g de Piperacilina-Tazobactam Northia administrados cada seis u ocho horas. En los casos de neutropenia, la dosis recomendada es de 4,5 g de Piperacilina-Tazobactam Northia administradas cada seis horas, en combinación con un aminoglucósido.

**Niños menores de 12 años:** Piperacilina-Tazobactam Northia se recomienda sólo para el tratamiento de niños con neutropenia. Para aquellos niños que pesen más de 50 kg, síganse las recomendaciones para pacientes adultos, incluido el aminoglucósido.

En los casos de niños con función renal normal que pesen menos de 50 kg, la dosis deberá ajustarse teniendo en cuenta la dosis de 90 mg/kg (80 mg de Piperacilina/10 mg de Tazobactam) y se administrará cada seis horas en combinación con un aminoglucósido. Hasta tanto no se disponga de mayor experiencia, Piperacilina-Tazobactam Northia no deberá utilizarse en niños que no presenten neutropenia.

**Personas de edad avanzada.** Podrán utilizarse las dosis de Piperacilina-Tazobactam Northia recomendadas para los pacientes adultos, excepto en los casos de insuficiencia renal (véase más abajo).

**Insuficiencia renal en adultos y en niños de más de 50 kg:** En adultos y en niños de más de 50 kg con insuficiencia renal, la dosis endovenosa deberá ajustarse al grado de insuficiencia renal

**Las dosis diarias recomendadas son las siguientes:**

Clearance de creatinina (ml/min.)	Dosis recomendada de Piperacilina/Tazobactam
> 40	NO ES NECESARIO AJUSTAR LA POSOLOGÍA.
20-40	12 g/1,5 g diarios (divididos en dosis de 4 g/500 mg cada 8 horas).
<20	8 g/1 g diarios (divididos en dosis de 4 g/500 mg cada 12 horas).

En los casos de pacientes sometidos a hemodiálisis, la dosis máxima diaria es de 8 g/1 g de Piperacilina-Tazobactam Northia. Además, dado que con la hemodiálisis se elimina del 30% al 50% de la Piperacilina en cuatro horas, será necesario administrar una dosis adicional de 2 g/250 mg de Piperacilina-Tazobactam Northia con posterioridad a cada sesión de diálisis. En pacientes con insuficiencia hepática y renal, la determinación de los niveles plasmáticos de Piperacilina/Tazobactam podrá servir de guía adicional para efectuar el ajuste de la dosis.

**Insuficiencia renal en niños que pesan <50 kg**

En niños con insuficiencia renal que pesan <50 kg, la dosis endovenosa deberá ajustarse según el grado de insuficiencia renal:

Clearance de creatinina (ml/min)	Dosis recomendada de Piperacilina/Tazobactam
48-80	90 mg (80 mg de Piperacilina/10 mg de Tazobactam)/kg cada seis horas
20-40	90 mg (80 mg de Piperacilina/10 mg de Tazobactam)/kg cada ocho horas
<20	90 mg (80 mg de Piperacilina/10 mg de Tazobactam) /kg cada doce horas.

Para niños que pesan <50 kg sometidos a hemodiálisis la dosis recomendada es de 45 mg/kg cada ocho horas.

**Duración del tratamiento:**

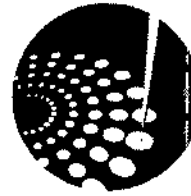
En las infecciones agudas, el tratamiento con Piperacilina-Tazobactam Northia deberá continuarse hasta 48 horas después de la remisión de los síntomas clínicos o de la fiebre.

**Instrucciones para reconstituir el polvo:**

Diluyentes para reconstitución: agua estéril para inyección, cloruro de sodio inyectable, agua bacteriostática para inyectables. Cada frasco-ampolla de 4,5 g se reconstituye con un mínimo de 20 ml de uno de los diluyentes mencionados. Agitar hasta disolución.

Laboratorio Internacional Argentino S.A.  
Leandro Aldo Tagliabue  
Co-Director Técnico  
Farmacéutico M.N. 15138

5,276



**Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA**

### **ADMINISTRACIÓN**

**Para uso intravenoso:** la solución reconstituida puede diluirse más, hasta el volumen deseado (por ejemplo 50 ml o 100 ml) con uno de los diluyentes para reconstitución o con Dextrosa al 5% y Cloruro de Sodio al 0,9%.

**Para uso intramuscular:** no exceder la cantidad de 2g/250 mg de Piperacilina/Tazobactam por cada sitio de inyección.

### **CONTRAINDICACIONES**

Está contraindicado el uso de la Piperacilina/Tazobactam en enfermos con antecedentes de reacciones alérgicas a cualquiera de las penicilinas y/o cefalosporinas o inhibidores de  $\beta$ -lactamasa y a cualquiera de los componentes de la fórmula.

### **ADVERTENCIAS**

Ocasionalmente se ha observado hipersensibilidad grave y fatal (reacción anafiláctica) en pacientes que recibían terapia con penicilinas. Este tipo de reacción es más probable que ocurra en personas con antecedentes de sensibilidad a muchos alérgenos. Se han observado casos de pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a penicilinas que experimentaron reacciones graves de hipersensibilidad durante el tratamiento con cefalosporinas. Antes de iniciar la terapia con Piperacilina/Tazobactam, deben investigarse cuidadosamente los antecedentes de reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas y otros alérgenos.

Si ocurriera reacción alérgica durante la terapia con Piperacilina/Tazobactam, debe discontinuarse el antibiótico. Las reacciones graves de hipersensibilidad requieren Epinefrina, oxígeno, corticoesteroides endovenosos y manejo de la vía aérea.

### **PRECAUCIONES**

Si bien Piperacilina/Tazobactam posee la característica de baja toxicidad del grupo de antibióticos penicilínicos, es aconsejable la evaluación periódica de las funciones de varios sistemas orgánicos, que incluyen la renal, hepática y hematopoyética, durante la terapia prolongada. En algunos pacientes que recibían antibióticos  $\beta$ -lactámicos se observaron manifestaciones hemorrágicas. En algunos casos estas reacciones han tenido relación con anomalías en las pruebas de coagulación (tiempo de coagulación, agregación plaquetaria y tiempo de protrombina) y ocurren con más frecuencia en pacientes con disfunción renal. Si ocurriera manifestación hemorrágica, debe discontinuarse el antibiótico e instituirse terapia apropiada. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de que aparezcan microorganismos resistentes que podrían causar sobreinfecciones, particularmente durante el tratamiento prolongado. Si así ocurriera, deben tomarse medidas apropiadas. Al igual que con otras penicilinas, los pacientes pueden experimentar excitabilidad neuromuscular o convulsiones si se administran por vía intravenosa dosis más altas que las recomendadas. En pacientes con reservas bajas de potasio deben efectuarse determinaciones periódicas de electrolitos, y debe tenerse en cuenta la posibilidad de hipokalemia en pacientes que poseen reservas potencialmente bajas de potasio y que están recibiendo terapia citotóxica o diuréticos. Los agentes antimicrobianos que se usan en altas dosis por corto tiempo para tratar la gonorrea, pueden enmascarar o demorar los síntomas de sífilis en período de incubación. Por lo tanto, antes del tratamiento, los pacientes con gonorrea también deben ser evaluados para sífilis. Deben obtenerse especímenes para examen microscópico de fondo en pacientes con cualquier lesión primaria sospechosa, y deben efectuarse pruebas serológicas por un mínimo de 4 meses.

### **Interacción con otras drogas:**

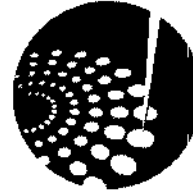
La administración simultánea de Probenecid y Piperacilina/Tazobactam alarga la vida media y disminuye la eliminación renal tanto para Piperacilina como para Tazobactam. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas máximas en ambas no resultan afectadas. No hay interacción entre Piperacilina/Tazobactam y Vancomicina o Tobramicina. Si se usa Piperacilina/Tazobactam conjuntamente con otro antibiótico, especialmente un aminoglucósido, no deben mezclarse las drogas en soluciones intravenosas o administrarse conjuntamente, debido a incompatibilidad física. Durante la administración simultánea con altas dosis de Heparina, anticoagulantes orales y otras drogas que puedan afectar el sistema de coagulación sanguínea y/o la función plaquetaria, deben determinarse con más frecuencia los parámetros de coagulación y verificarlos con regularidad.

Las penicilinas pueden reducir la excreción del Metotrexato. Deberán controlarse los niveles sanguíneos del Metotrexato en pacientes bajo tratamiento con altas dosis de este medicamento.

Laboratorio Internacional Argentino S.A.  
Leandro Aldo Tagliabue  
Co-Director Técnico  
Farmacéutico M.N. 13138

Pag. 5

5276



**Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA**

**Vecuronio:** el uso concomitante de Piperacilina/Tazobactam con Vecuronio puede prolongar el tiempo de bloqueo neuromuscular. No debe mezclarse Piperacilina/Tazobactam con otras drogas en una jeringa o frasco de infusión, puesto que no se ha establecido la compatibilidad. No debe añadirse Piperacilina/Tazobactam a hemoderivados o hidrolizados de albúmina.

**Uso durante el Embarazo y Lactancia:**

Todavía no se dispone de estudios adecuados sobre el uso de Piperacilina/Tazobactam durante el embarazo y el período de lactancia. Piperacilina/Tazobactam no afecta la fertilidad en ratas y no es teratogénico en ratones o ratas. Hasta que no se disponga de mayor experiencia, solamente debe tratarse a embarazadas si el beneficio terapéutico supera el riesgo del paciente y el feto.

**REACCIONES ADVERSAS**

Un alto porcentaje de los pacientes tratados con Piperacilina/Tazobactam en los estudios clínicos estaban gravemente enfermos, padeciendo además otras enfermedades subyacentes, lo cual hizo difícil determinar la relación causa-efecto de los eventos adversos a la terapia con Piperacilina/Tazobactam. Las reacciones adversas locales que se comunicaron como probables o definitivamente relacionadas al tratamiento con Piperacilina/Tazobactam fueron: flebitis (0,2%) y tromboflebitis (0,3%).

Las reacciones adversas clínicas sistémicas que se observaron con más frecuencia y que se comunicaron como posibles, probables o definitivamente relacionadas a Piperacilina/Tazobactam fueron: diarrea (3,8%), sarpullido (0,6%), eritema (0,5%), prurito (0,5%), vómitos (0,4%), reacciones alérgicas (0,4%), náuseas (0,3%), urticaria (0,2%) y sobreinfección (0,2%). Las reacciones adversas clínicas sistémicas que, además, ocurrieron en menos de 0,1% de los pacientes y se comunicaron como posibles, probables o definitivamente relacionados al fármaco, se detallan a continuación dentro de cada sistema orgánico y en orden descendente de severidad.

**Piel y faneras:** Reacciones cutáneas, erupción, sudoración aumentada, eritema multiforme, eczema, exantema, erupción cutánea maculopapulosa, rash cutáneo.

**Gastrointestinal:** Heces blandas y sueltas, estomatitis y constipación.

**Sistema Nervioso Central:** Debilidad muscular, alucinaciones.

**Sistema nervioso autónomo:** Boca seca, hipotensión.

**Sistema músculo-esquelético:** Dolor muscular.

**Vascular (extracardíaco):** Flebitis superficial.

**Corporal:** Fiebre, acceso repentino de calor, edema, cansancio.

**Reacciones locales:** Inflamación en el sitio de la inyección, dolor en el sitio de la inyección.

**Alteraciones hematológicas:** Reducción pasajera en el recuento leucocitario (leucopenia), eosinofilia, disfunción plaquetaria, prueba de Coombs positiva.

**Efecto sobre la función hepática:** Elevación pasajera en los niveles séricos de las enzimas hepáticas (SGOT, SGPT, fosfatasa alcalina), y de la bilirrubina.

**Efectos sobre la función renal:** Raramente, aumento en los niveles séricos de los parámetros de función renal (urea, creatinina).

En raras ocasiones, puede presentarse una leucopenia significativa asociada al tratamiento prolongado. También en casos raros, se ha observado nefritis intersticial o insuficiencia renal.

Con los inhibidores de la  $\beta$ -lactamasas, incluida la asociación Piperacilina-Tazobactam, se han registrado infrecuentemente hepatitis e ictericia colestática.

Al igual que con otros antibióticos  $\beta$ -lactámicos, en raras ocasiones se ha registrado anemia hemolítica con la asociación Piperacilina/Tazobactam.

**ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD**

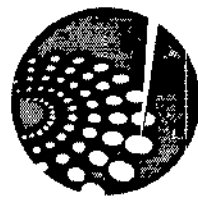
Conservar este medicamento (Piperacilina/Tazobactam Polvo estéril inyectable) en su envase original a temperatura ambiente hasta 30°C, proteger de la humedad. Las Soluciones después de reconstituidas en la forma indicada, para su uso intravenoso e intramuscular son estables por 24 horas a temperatura ambiente y hasta una semana en heladera (temperatura: 2°C-8°C)

**SOBREDOSIS**

Laboratorio Internacional Argentino S.A.  
Leandro Aldo Tagliabue  
Co-Director Técnico  
Farmacéutico M.N. 15138

4

5276



**Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA**

No se dispone de información de sobredosis en humanos.

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

- Centros de Intoxicación
- Hospital Posadas "Toxicología" ☎ (011) - 4658-7777  
(011) - 4654-6648
  - Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez ☎ (011) - 4962-6666  
(011) - 4962-2247

**ANTAGONISMOS Y ANTIDOTISMOS**

No se conoce antídoto específico. En caso de emergencia, están indicadas todas las medidas médicas intensivas como en el caso de Piperacilina. En caso de excitabilidad motora o convulsión, pueden indicarse agentes anticonvulsivantes (por ejemplo Diazepam o barbitúricos). En caso de reacciones anafilácticas severas, se toman las medidas corrientes para contrarrestarlas (antihistamínicos, corticosteroides, simpaticomiméticos y, si es necesario, oxígeno y asistencia respiratoria). En caso de diarrea grave y persistente debe tomarse en consideración la posibilidad de colitis pseudomembranosa inducida por el antibiótico. Por lo tanto, en tal caso, debe discontinuarse de inmediato la administración de Piperacilina/Tazobactam, e instituir terapia adecuada, por ejemplo, Teicoplanina oral o Vancomicina oral. Están contraindicados los preparados que inhiben el peristaltismo.

**CONSERVACIÓN**

Conservar este medicamento en su envase original a temperatura ambiente hasta 30°C, proteger de la humedad. Las soluciones después de reconstituida en la forma indicada, para su uso intravenoso e intramuscular son estables por 24 horas a temperatura ambiente y hasta una semana en heladera (temperatura; 2°C-8°C)

**PRESENTACIONES**

Envases conteniendo 1, 5, 10 y 50 frasco-ampollas, siendo los tres últimos éste último para Uso Exclusivo de Hospitales.

Elaborado en Madero 166 - Buenos Aires.

"Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud"

Certificado Nº 50.658  
Fecha de Vencimiento:  
Fecha de última revisión:

Director Técnico: Dr. Jorge A. Moglia - Farmacéutico.

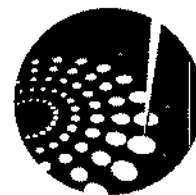
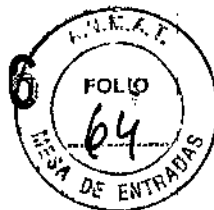
**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.  
MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Laboratorio Internacional Argentino S.A.  
Tabaré 1641 - CABA  
Buenos Aires.  
Argentina.

Laboratorio Internacional Argentino S.A.  
Leandro Añón Tagliabue  
Co-Director Técnico  
Farmacéutico M.N. 13.138

Handwritten mark resembling the number '4'.

5276



**Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA**

PROYECTO DE RÓTULO  
Industria Argentina

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Contenido: 4,5 g en 1 frasco ampolla

**"PIPERACILINA-TAZOBACTAM NORTHIA"**  
**PIPERACILINA TAZOBACTAM**  
(CÓDIGO ATC: J01 CR)  
Polvo Estéril para Inyectable IV-IM

**FORMULA**

Cada frasco-ampolla de 4,5 g contiene:

Piperacilina sódica (equivalente a 4 g de Piperacilina)	4,170 g
Tazobactam sódico (equivalente a 500 mg de Tazobactam)	0,5366 g

**POSOLOGÍA:**

Ver prospecto interno.

**CONSERVACIÓN**

Conservar este medicamento en su envase original a temperatura ambiente hasta 30°C, proteger de la humedad.

Elaborado en Madero 166 - Buenos Aires.

"Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud".

Certificado N° 50.658

Fecha de vencimiento:

Director Técnico: Dr. Jorge A. Moglia - Farmacéutico.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.  
MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Laboratorio Internacional Argentino S.A.  
Tabaré 1641 - CABA  
Buenos Aires.  
Argentina.

También se presentan rótulos de este mismo tenor para envases conteniendo 5, 10 y 50 frasco-ampolla para Uso Exclusivo Hospitalario

Laboratorio Internacional Argentino S.A.  
Licenciado Aldo Tagliabue  
Co-Director Técnico  
Farmacéutico M.N. 15138

Ca