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

DISPOSICIÓN Nº 7410

BUENOS AIRES, 31 OCT 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-002742-11-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma WYETH S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto TAZONAM EDTA / PIPERACILINA – TAZOBACTAM, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO 4 g – 0,5 g, autorizado por el Certificado N° 42.027.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 133 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

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

DISPOSICIÓN Nº 7410

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 22 a 81, desglosando de fojas 22 a 41, para la Especialidad Medicinal denominada TAZONAM EDTA / PIPERACILINA – TAZOBACTAM, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO 4 g – 0,5 g, propiedad de la firma WYETH S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 42.027 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente Nº 1-0047-0000-002742-11-0

DISPOSICIÓN Nº 7410

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

A.N.M.A.T. FOLIO 22 FECHA DE ENTRADA

PROYECTO DE PROSPECTO

Tazonam® EDTA
4/0,5 g
Piperacilina 4 g - Tazobactam 500 mg

Inyectable liofilizado

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Uso intravenoso

Industria Norteamericana

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica, y no puede repetirse sin nueva receta médica"

FORMULA

Cada frasco-ampolla de 4/0,5 g contiene:

Piperacilina sódica (equivalente a 4 g de piperacilina) 4,170 g. Tazobactam sódico (equivalente a 500 mg de tazobactam) 0,5366 g. Acido cítrico 139 mg, edetato disódico 1 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Antibiótico de amplio espectro.

INDICACIONES

TAZONAM EDTA está indicado en el tratamiento de pacientes con infecciones moderadas a severas causadas por cepas productoras de betalactamasa sensibles a piperacilina/tazobactam y resistentes a la piperacilina de los microorganismos señalados en las siguientes patologías:

- Apendicitis (complicada por ruptura o abscesos) y peritonitis causadas por cepas de Escherichia coli productoras de betalactamasa resistentes a la piperacilina o por los siguientes miembros del grupo de Bacteroides fragilis: B. fragilis, B. ovatus, B. thetaiotaomicron o B. vulgatus. Los miembros individuales de este grupo se estudiaron en menos de 10 casos.
- Infecciones de piel y faneras complicadas y no complicadas, tales como celulitis, abscesos cutáneos e infecciones isquémicas/diabéticas en los pies causadas por cepas de Staphylococcus aureus productoras de betalactamasa resistentes a la piperacilina.
- Endometriosis posparto o enfermedad inflamatoria pelviana causada por cepas de Escherichia coli productoras de betalactamasa resistentes a la piperacilina.
- Infecciones respiratorias bajas.

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 23 MESA DE ENTRADAS

- Neumonía extrahospitalaria (sólo de severidad moderada) causada por cepas de Haemophilus influenzae productoras de betalactamasa resistentes a la piperacilina.
- Neumonía hospitalaria (moderada a severa) causada por cepas de Staphylococcus aureus productoras de betalactamasa resistentes a la piperacilina. (Véase "Posología y forma de administración").
- Infecciones urinarias.
- Septicemias bacterianas
- Infecciones bacterianas en pacientes neutropénicos febriles en combinación con un aminoglucósido.

Como producto combinado, Tazonam EDTA está indicado únicamente para las afecciones arriba mencionadas. Las infecciones causadas por gérmenes susceptibles a la piperacilina, frente a los cuales la piperacilina ha demostrado ser eficaz, también pueden ser tratadas con Tazonam EDTA debido al contenido de piperacilina en la formulación. El componente tazobactam de esta combinación no disminuye la acción de la piperacilina contra microorganismos sensibles a la misma. En consecuencia, el tratamiento de infecciones mixtas causadas por microorganismos sensibles a la piperacilina y microorganismos productores de betalactamasa resistentes a la piperacilina y susceptibles a Tazonam EDTA, no requieren la adición de otro antibiótico. (Véase "Posología y Forma de Administración"). Tazonam EDTA es eficaz como tratamiento empírico en las infecciones indicadas antes de la identificación de los microorganismos causantes debido a su amplio espectro de actividad bactericida contra bacterias aerobias y anaerobias grampositivas y gramnegativas.

Antes de iniciar la antibioticoterapia, deberá realizarse un cultivo adecuado para aislar e identificar a los gérmenes causantes de la infección y para determinar su susceptibilidad a Tazonam EDTA. Al conocerse los resultados del cultivo y las pruebas de susceptibilidad, podrá ajustarse el tratamiento antimicrobiano, si fuera necesario.

Niños

- Infecciones bacterianas en pacientes neutropénicos febriles pediátricos en combinación con un aminoglucósido.

- Apendicitis complicada por ruptura con peritonitis y/o abscesos en niños entre 2 y 12 años de edad.

En infecciones serias, el tratamiento empírico con TAZONAM EDTA puede iniciarse antes de conocerse los resultados de las pruebas de susceptibilidad.

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 24 MESA DE ENTRADAS

7410

ACCION FARMACOLOGICA

La piperacilina, una penicilina semisintética de amplio espectro, activa contra muchas bacterias aerobias y anaerobias grampositivas y gramnegativas, ejerce actividad bactericida por inhibición de la formación del tabique y la síntesis de la pared celular. El tazobactam, una sulfona del ácido triazolilmetilpenicilánico, es un potente inhibidor de muchas betalactamasas, incluidas las enzimas mediadas por plásmidos y cromosomas que comúnmente causan resistencia a las penicilinas y cefalosporinas, incluso las cefalosporinas de tercera generación. El tazobactam posee muy poca actividad microbiológica intrínseca. La presencia de tazobactam en la formulación de TAZONAM EDTA potencia y expande el espectro antibiótico de la piperacilina para abarcar muchas bacterias productoras de betalactamasa normalmente resistentes a éste y otros antibióticos betalactámicos. Por lo tanto, TAZONAM EDTA combina las propiedades de un antibiótico de amplio espectro y un inhibidor de betalactamasas.
La combinación de TAZONAM EDTA ha demostrado ser activa contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos productores de betalactamasa resistentes a la piperacilina, tanto in vitro como en las infecciones clínicas señaladas en las indicaciones del producto.

Aerobios grampositivos:
Staphylococcus aureus (cepas no resistentes a la meticilina/oxacilina).

Aerobios gramnegativos:
Escherichia coli
Haemophilus influenzae (cepas no betalactamasa negativas, resistentes a la ampicilina)

Anaerobios gramnegativos:
Bacteroides grupo fragilis (B. fragilis, B. ovatus, B. thetaiotaomicron o B. vulgatus).

No se conoce aún la significación clínica de los siguientes datos in vitro disponibles. La combinación de piperacilina/tazobactam exhibe concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) in vitro de 16 µg/ml o menos contra la mayoría (>90%) de las cepas de Enterobacteriaceae, CIM de 1 µg/ml o menos contra la mayoría (>90%) de las cepas Haemophilus spp., CIM de 8 µg/ml o menos contra la mayoría (>90%) de las cepas de Staphylococcus spp. y CIM de 16 µg/ml o menos contra la mayoría (>90%) de las cepas de Bacteroides spp. Deberán hacerse ensayos para las cepas betalactamasa negativas contra piperacilina únicamente y deberán emplearse los puntos de corte para piperacilina en la evaluación de los resultados. Sin embargo, no se ha establecido la seguridad y eficacia de piperacilina/tazobactam para el tratamiento de infecciones clínicas debidas a estos microorganismos en estudios clínicos adecuados y bien controlados.

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 25

Aerobios grampositivos:

Enterococcus faecalis (sensible a la piperacilina)

Staphylococcus epidermidis (cepas no resistentes a la meticilina/oxacilina)

Streptococcus agalactiae†

Streptococcus pneumoniae†

Streptococcus pyogenes†

Estreptococos del grupo viridans†

Aerobios gramnegativos:

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Moraxella catarrhalis

Morganella morganii

Neisseria gonorrhoeae

Neisseria meningitidis†

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Pseudomonas aeruginosa (sensible a la piperacilina)

Serratia marcescens

Anaerobios grampositivos:

Clostridium perfringens

Anaerobios gramnegativos:

Bacteroides distasonis

Fusobacterium nucleatum

Prevotella melaninogenica (antes Bacteroides melaninogenicus)

† Estas no son cepas productoras de betalactamasa y, por lo tanto, son sólo susceptibles a la piperacilina.

Pruebas de susceptibilidad

Métodos de dilución

Los métodos cuantitativos se emplean para determinar las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM). Estas CIM proporcionan estimaciones de la susceptibilidad bacteriana a los agentes antimicrobianos. Las CIM deben determinarse con un procedimiento estandarizado. Los procedimientos estandarizados se basan en un método de dilución (caldo o agar) o métodos equivalentes con concentraciones estandarizadas de inóculos y concentraciones estandarizadas de piperacilina y tazobactam en polvo. Los valores de CIM deben determinarse mediante diluciones en serie de piperacilina combinada

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 26 MESA DE ENTRADAS

con una concentración fija de 4 µg/ml de tazobactam. Los valores de CIM obtenidos deben interpretarse conforme a los siguientes criterios:

Para Enterobacteriaceae:	
CIM (µg/ml)	Interpretación
< 16	Sensible (S)
32 – 64	Intermedio (I)
> 128	Resistente (R)
Para Haemophilus spp.:	
CIM (µg/ml)	Interpretación
< 1	Sensible (S)
> 2	Resistente (R)
Para Staphylococcus spp.:	
CIM (µg/ml)	Interpretación
< 8	Sensible (S)
> 16	Resistente (R)

Un informe de "Sensible" indica que es probable que el germen sea inhibido si el agente antimicrobiano alcanza la concentración normalmente alcanzada en la sangre. Un informe de "Intermedio" indica que el resultado debe considerarse como erróneo y, si el microorganismo no es totalmente sensible a otros antibióticos, se deberá repetir la prueba. Esta categoría significa una posible aplicabilidad clínica en sitios del organismo en los que el agente alcanza concentraciones fisiológicas o en situaciones en las que pueden emplearse dosis altas. Esta categoría también proporciona una zona buffer que impide que pequeños factores técnicos difíciles de controlar causen discrepancias significativas en la interpretación. Un informe de "Resistente" indica que es probable que el germen no sea inhibido si el agente antibacteriano logra la concentración generalmente alcanzada en la sangre y, por lo tanto, deberá seleccionarse otra terapéutica. Las pruebas de susceptibilidad estandarizadas requieren el empleo de microorganismos de control de laboratorio para controlar los aspectos técnicos de los procedimientos de laboratorio. Los microorganismos de control de laboratorio son cepas específicas de microorganismos para ensayos microbiológicos con propiedades biológicas intrínsecas relacionadas con los mecanismos de resistencia y su expresión genética en las bacterias; las cepas específicas no son clínicamente significativas en su estado microbiológico actual. Tanto el polvo standard de piperacilina como de tazobactam deberán proporcionar los siguientes valores de CIM en las pruebas contra las cepas de control de calidad señaladas.

Microorganismo	CIM (µg/ml)
Escherichia coli ATCC 25922	1 – 4
Escherichia coli ATCC 35218	0,5 – 2
Haemophilus influenzae ATCC 49247	0,06 – 0,5
Staphylococcus aureus ATCC 29213	0,25 – 2

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 27 MESA DE ENTRADAS

7410

Técnicas para anaerobios

La susceptibilidad de las bacterias anaerobias a piperacilina/tazobactam puede determinarse por el método de dilución en agar para cepas de referencia o por otros métodos estandarizados. Los valores de dilución para las especies de Bacteroides deberán interpretarse de la siguiente manera:

CIM (µg/ml)	Interpretación
< 16	Sensible (S)
> 32	Resistente (R)

Las diluciones seriadas de piperacilina combinada con una concentración fija de 4 µg/ml de tazobactam deberán proporcionar los siguientes valores de CIM:

Microorganismo	CIM (ug/ml)
Bacteroides fragilis ATCC 25285	0,12 – 0,5
Bacteroides thetaiotaomicron ATCC 29741	4 – 16

Métodos de difusión

Los métodos cuantitativos que requieren determinación del diámetro de las zonas de inhibición también brindan estimaciones reproducibles de la susceptibilidad de las bacterias a los agentes antimicrobianos. Un método estandarizado de este tipo requiere el empleo de concentraciones estandarizadas de inóculos. Dicho método utiliza discos de papel impregnados con 100 µg de piperacilina y 10 µg de tazobactam para comprobar la sensibilidad de las bacterias a piperacilina/tazobactam. Se aplica la misma interpretación que para los resultados con los métodos de dilución arriba indicados.

El informe de laboratorio con los resultados de la prueba de susceptibilidad estandarizada en disco simple con un disco impregnado con 100/10 µg de piperacilina/tazobactam deberá interpretarse conforme a los siguientes criterios:

Para Enterobacteriaceae:	
Diámetro de zona (mm)	Interpretación
> 21	Sensible (S)
18 – 20	Intermedio (I)
< 17	Resistente (R)
Para Staphylococcus spp.:	
Diámetro de zona (mm)	Interpretación
> 20	Sensible (S)
< 19	Resistente (R)

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 28 MESA DE ENTRADAS

Al igual que con los métodos de dilución estandarizados, los métodos de difusión requieren el empleo de microorganismos de control de laboratorio para controlar los aspectos técnicos de los procedimientos de laboratorio. Los microorganismos de control de laboratorio son cepas específicas de microorganismos para ensayos microbiológicos con propiedades biológicas intrínsecas relacionadas con los mecanismos de resistencia y su expresión genética en las bacterias; las cepas específicas no son clínicamente significativas en su estado microbiológico actual. Para la técnica de difusión, el disco con 100/10 mcg de piperacilina/tazobactam deberá proporcionar los siguientes diámetros de zona en estas cepas de control de calidad para pruebas de laboratorio.

Microorganismo	Diámetro de zona (mm)
Escherichia coli ATCC 25922	24 – 30
Escherichia coli ATCC 35218	24 – 30
Staphylococcus aureus ATCC 25923	27 – 36

FARMACOCINETICA

- *Absorción*
  - *Para administración intramuscular únicamente*

La piperacilina y el tazobactam son bien absorbidos cuando se administran por vía intramuscular, con una biodisponibilidad absoluta del 71% para la piperacilina y del 84% para el tazobactam.

- *Distribución*

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

TAZONAM EDTA se distribuye ampliamente en tejidos y humores tales como mucosa intestinal, vesícula biliar, pulmón, bilis y huesos. Las concentraciónes tisulares medias son generalmente del 50 al 100% de las correspondientes en plasma.

Las concentraciones plasmáticas máximas de piperacilina y tazobactam se alcanzan inmediatamente al término de la infusión endovenosa de Tazonam EDTA. Las concentraciones plasmáticas de la piperacilina, después de una infusión de 30 minutos de Tazonam EDTA, fueron similares a las registradas cuando se administraron dosis equivalentes de piperacilina sola, con concentraciones plasmáticas máximas medias de aproximadamente 134, 242 y 298 µg/ml para las dosis de 2,25g, 3,375g y 4,5g de Tazonam EDTA (piperacilina/tazobactam), respectivamente. Las concentraciones plasmáticas máximas medias de tazobactam fueron de 15, 24 y 34 µg/ml respectivamente. Luego de una infusión endovenosa de 30 minutos con 3,375 g de Tazonam EDTA cada 6 horas, las concentraciones plasmáticas de piperacilina y tazobactam en estado de equilibrio fueron similares a las que se obtienen después de

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 29 MESA DE ENTRADAS

la primera dosis. Asimismo, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio no fueron diferentes a las alcanzadas después de la primera dosis cuando se administraron dosis de 2,25 g ó 4,5 g de Tazonam EDTA mediante infusiones de 30 minutos cada 6 horas. La Tabla 1 presenta las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio después de infusiones de 30 minutos cada 6 horas.

TABLA 1
CONCENTRACIONES PLASMATICAS MEDIAS EN ESTADO DE EQUILIBRIO EN ADULTOS DESPUES DE LA INFUSION ENDOVENOSA DE 30 MINUTOS DE PIPERACILINA/TAZOBACTAM CADA 6 HORAS

PIPERACILINA

		Concentraciones plasmáticas** (µg/ml)						AUC** (µg•h/ml)
Dosis de piperacilina/ tazobactam[a]	Nº de pacientes evaluables	30 min.	1 hora	2 horas	3 horas	4 horas	6 horas	AUC_{0-6}
2,25 g	8	134 (14)	57 (14)	17,1 (23)	5,2 (32)	2,5 (35)	0,9 (14)[b]	131 (14)
3,375 g	6	242 (12)	106 (8)	34,6 (20)	11,5 (19)	5,1 (22)	1,0 (10)	242 (10)
4,5 g	8	298 (14)	141 (19)	46,6 (28)	16,4 (29)	6,9 (29)	1,4 (30)	322 (16)

TAZOBACTAM

		Concentraciones plasmáticas** (µg/ml)						AUC** (µg•h/ml)
Dosis de piperacilina/ tazobactam[a]	Nº de pacientes evaluables	30 min.	1 hora	2 horas	3 horas	4 horas	6 horas	AUC_{0-6}
2,25 g	8	14,8 (14)	7,2 (22)	2,6 (30)	1,1 (35)	0,7 (6)[c]	<0,5	16,0 (21)
3,375 g	6	24,2 (14)	10,7 (7)	4,0 (18)	1,4 (21)	0,7 (16)[b]	<0,5	25,0 (8)
4,5 g	8	33,8 (15)	17,3 (16)	6,8 (24)	2,8 (25)	1,3 (30)	<0,5	39,8 (15)

** Los números en paréntesis son coeficientes de variación (CV%)
a: Piperacilina y tazobactam se administraron combinados.
b: N = 4
c: N = 3

Después de la administración de dosis únicas o múltiples de Tazonam EDTA a voluntarios sanos, la vida media plasmática de piperacilina y tazobactam osciló entre 0,7 y 1,2 horas y no se vio alterada por la dosis o la duración de la infusión.

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 30 FECHA DE ENTRADA

- ***Metabolismo***

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

- ***Eliminación***

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

La piperacilina se excreta rápidamente como droga inalterada, recuperándose el 68% de la dosis administrada en la orina. El tazobactam y su metabolito se eliminan principalmente por vía renal, el 80% de la dosis administrada en forma de droga inalterada y el resto como su único metabolito. La piperacilina, el tazobactam y el metabolito desetil-piperacilina también se excretan en la bilis.

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

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

- ***Poblaciones especiales***

La vida media de la piperacilina y del tazobactam aumenta aproximadamente un 25% y 18% respectivamente en pacientes con cirrosis hepática, en comparación con voluntarios sanos.

La vida media de la piperacilina y del tazobactam aumenta en pacientes con disminución del clearance de creatinina. Con clearance de creatinina inferior a 20 ml/min, el aumento de la vida media de la piperacilina es el doble y la de tazobactam 4 veces mayor que la observada en pacientes con función renal normal.

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

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

TAZONAM EDTA debe administrarse por infusión endovenosa lenta (por ejemplo, durante 20-30 minutos).

Función renal normal (Clearance de creatinina >90 ml/min).

La dosis total diaria habitual de Tazonam EDTA en adultos es de 3,375 g cada 6 horas, o sea un total de 13,5 g (12 g de piperacilina sódica/1,5 g de tazobactam sódico). El tratamiento empírico inicial en pacientes con neumonía hospitalaria deberá comenzar con dosis de 4,5 g de Tazonam EDTA administradas cada 6 horas más un aminoglucósido. Se deberá continuar el tratamiento con el aminoglucósido en

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 31 MESA DE ENTRADAS

7410

aquellos pacientes en los que se aisló Pseudomonas aeruginosa. En los casos en que no se haya aislado Pseudomonas aeruginosa, se podrá suspender el aminoglucósido a criterio del médico.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal o sometidos a hemodiálisis, deberá ajustarse la dosis endovenosa y los intervalos de administración en relación al grado de insuficiencia renal. En pacientes con neumonía hospitalaria que reciban tratamiento concomitante con un aminoglucósido, la posología del aminoglucósido deberá ajustarse de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. Las dosis diarias recomendadas de TAZONAM EDTA en pacientes con insuficiencia renal son las siguientes:

Recomendaciones posológicas de Tazonam EDTA en pacientes con función renal normal e insuficiencia renal (como g. totales piperacilina/tazobactam)		
Función renal (clearance de creatinina, ml/min.	**Todas las indicaciones (excepto neumonía nosocomial)**	**Neumonía nosocomial**
> 40 ml/min.	3,375 cada 6 h.	4,5 cada 6 h.
20-40 ml/min.*	2,25 cada 6 h.	3,375 cada 6 h.
< 20 ml/min.*	2,25 cada 6 h.	2,25 cada 6 h.
Hemodiálisis**	2,25 cada 12 h.	2,25 cada 8 h.
CAPD	2,25 cada 12 h.	2,25 cada 8 h.

* Clearance de creatinina para pacientes que no están recibiendo hemodiálisis.
** 0,75 g deben ser administrados siguiendo a cada sesión de hemodiálisis, en los días de hemodiálisis.

En pacientes sujetos a hemodiálisis, independientemente del trastorno tratado, la dosis máxima es de 2,25 g de TAZONAM EDTA administrada cada 12 horas para todas las indicaciones, excepto neumonía hospitalaria, y 2,25 g cada 8 horas para neumonía hospitalaria. Además, dado que la hemodiálisis elimina entre el 30% y 40% de la dosis de TAZONAM EDTA en 4 horas, deberá administrarse una dosis adicional de 0,75 g de TAZONAM EDTA después de cada sesión de diálisis. En pacientes con insuficiencia renal, la determinación de los niveles séricos de TAZONAM EDTA proporcionará pautas adicionales para el ajuste posológico.

Neutropenia pediátrica

Pacientes neutropénicos febriles en combinación con un aminoglucósido.

En niños con función renal normal y menos de 50 kg de peso, la dosis deberá ajustarse a 80 mg de piperacilina/10 mg de tazobactam por kg administrada cada 6 horas en combinación con la dosis adecuada de un aminoglucósido.

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 32 MESA DE ENTRADAS

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

Infecciones intra-abdominales pediátricas

En niños de 2 a 12 años de hasta 40 kg de peso y con función renal normal, la dosis recomendada es de 100 mg de piperacilina/12,5 mg de tazobactam por kilogramo de peso corporal cada 8 horas.

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

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Duración del tratamiento

La duración habitual del tratamiento con Tazonam EDTA es de 7 a 10 días. Sin embargo, la duración recomendada en neumonía hospitalaria es de 7 a 14 días de tratamiento con Tazonam EDTA. La duración del tratamiento en todas las infecciones deberá basarse en la severidad de la infección y en el progreso bacteriológico y clínico del paciente.

Administración Endovenosa

- *Preparación de la Reconstitución*

Cada frasco-ampolla de Tazonam EDTA 4/0,5 g se reconstituye con 5 ml por cada gramo de Piperacilina, usando alguno de los diluyentes para reconstitución compatibles que se detallan más abajo. Agitar bien hasta su completa disolución. Cuando se gira constantemente la reconstitución se produce generalmente dentro de los 5 a 10 minutos. El frasco-ampolla monodosis deberá emplearse inmediatamente después de su reconstitución. Deberá descartarse la solución restante después de 24 horas, si fue mantenida a temperatura ambiente (20°C – 25°C) ó después de 48 horas, si se conservó en la heladera (2°C – 8°C).

- *Diluyentes compatibles, para reconstitución:*

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

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

7410

A.N.M.A.T. FOLIO 33 MESA DE ENTRADAS

Agua bacteriostática/Alcohol bencílico

La solución reconstituida de Tazonam EDTA deberá ser luego diluida (volumen recomendado de 50 ml a 150 ml por dosis) en una de las soluciones diluyentes endovenosas compatibles detalladas más abajo. Administrar por infusión endovenosa lenta durante un período mínimo de 30 minutos. Durante la infusión es aconsejable suspender la solución para infusión primaria.

- *Soluciones diluyentes endovenosas compatibles:*

Cloruro de sodio (0,9%) para inyección
Agua estéril para inyección – Volumen máximo recomendado: 50 ml/dosis
Dextrosa al 5%
Dextrán al 6% en solución salina
Solución de Ringer-Lactato
Solución de Hartmann
Acetato de Ringer
Acetato de Ringer/Malato
TAZONAM EDTA no debe mezclarse con otros medicamentos en la misma jeringa o frasco de infusión ya que no se ha establecido su compatibilidad.
Debido a la inestabilidad química, TAZONAM EDTA no debe emplearse con soluciones de bicarbonato de sodio.
No debe añadirse TAZONAM EDTA a hemoderivados o hidrolizados de albúmina.

- *Co-administración de TAZONAM EDTA con aminoglucósidos*

Cuando se indique tratamiento concomitante con aminoglucósidos Tazonam EDTA y el aminoglucósido, deberán reconstituirse y diluirse por separado debido a la inactivación in-vitro del aminoglucósido por los antibióticos betalactamicos (véase bajo Precauciones - Interacciones con drogas).
En aquellas circunstancias en que se prefiera la co-administración, TAZONAM EDTA suministrado en frascos ampolla es compatible para la co-administración simultánea por infusión en Y únicamente con los siguientes aminoglucósidos y bajo las siguientes condiciones:

Aminoglucósido	**Dosis de TAZONAM EDTA - (gramos)**	**Volumen diluyente para TAZONAM EDTA - (ml)**	**Rango de concentración del aminoglucósido‡ mg(ml)**	**Diluyentes aceptables**
Amicacina	2,25; 3,375; 4,5	50, 100, 150	1,75 – 7,5	Cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5%
Gentamicina	2,25; 3,375; 4,5	50, 100, 150	0,7 – 3,32	Cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5%

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 34 MESA DE ENTRADAS

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

No se ha establecido la compatibilidad de TAZONAM EDTA - con otros aminoglucósidos. Solo se ha establecido la concentración y los diluyentes para la amicacina y la gentamicina con las dosis de TAZONAM EDTA - que figuran en la tabla precedente - como compatibles para la co-administración por infusión en Y. - La co-administración simultánea a través de un sitio en Y en otra forma que la señalada precedentemente - puede producir la inactivación del aminoglucósido por TAZONAM EDTA -

- *Estabilidad de la Reconstitución:*

Tazonam EDTA cuando se lo reconstituye con diluyentes compatibles es estable en envases de vidrio ó plástico (jeringas plásticas, bolsas IV y tubuladuras). Los estudios de estabilidad en las bolsas IV demostraron que el producto se mantiene estable por 24 horas a temperatura ambiente y hasta 1 semana en la heladera. La estabilidad de Tazonam EDTA se mantiene en una inyección endovenosa con bomba ambulatoria, por un período de 12 horas a temperatura ambiente.
Tazonam EDTA no contiene conservadores. Deberán emplearse técnicas asépticas adecuadas durante la preparación.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS

SE HAN REGISTRADO CASOS DE REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD (ANAFILACTICAS /ANAFILACTOIDEAS [incluso shock]) SERIAS Y HASTA FATALES EN PACIENTES TRATADOS CON PENICILINA. ES MAS PROBABLE QUE ESTAS REACCIONES SE MANIFIESTEN EN PACIENTES CON ANTECEDENTES DE HIPERSENSIBILIDAD A LA PENICILINA O A MULTIPLES ALERGENOS. SE HA INFORMADO DE PACIENTES CON ANTECEDENTES DE HIPERSENSIBILIDAD A LAS PENICILINAS QUE MANIFESTARON REACCIONES SEVERAS AL SER TRATADOS CON CEFALOSPORINAS. ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO CON TAZONAM, ES PRECISO EFECTUAR UN INTERROGATORIO MINUCIOSO PARA DETERMINAR SI EL PACIENTE YA HA PRESENTADO REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A LAS PENICILINAS, CEFALOSPORINAS U OTROS ALERGENOS. EN PRESENCIA DE UNA REACCION ALERGICA, SE DEBERA SUSPENDER LA ADMINISTRACION DE TAZONAM EDTA E INSTITUIR EL TRATAMIENTO ADECUADO. LAS REACCIONES ANAFILACTICAS SERIAS

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 35

REQUIEREN TRATAMIENTO INMEDIATO CON EPINEFRINA Y OTRAS MEDIDAS DE URGENCIA, TALES COMO ADMINISTRACION DE OXIGENO, CORTICOIDES ENDOVENOSOS Y CONTROL DE LAS VIAS AEREAS, INCLUYENDO INTUBACION, SEGUN ESTUVIERA CLINICAMENTE INDICADO.

Se han registrado casos de colitis seudomembranosa con casi todos los antibióticos, incluso con piperacilina/tazobactam, cuya severidad puede variar desde leve hasta riesgo de muerte. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea después de la administración del agente antibacteriano. El tratamiento con antibióticos altera la flora normal del colon y puede permitir la hiperproliferación de clostridia. Los estudios indican que una toxina producida por Clostridium difficile es una de las causas principales de "colitis por antibióticos." Después de establecerse el diagnóstico de colitis seudomembranosa, se deberán instituir las correspondientes medidas terapéuticas. Los casos leves habitualmente responden con la sola suspensión del tratamiento. En casos moderados a severos, se deberá considerar la administración de líquidos y electrolitos, suplementos proteicos y tratamiento con un agente antimicrobiano clínicamente eficaz contra Clostridium difficile.

PRECAUCIONES

Generales

Se han observado manifestaciones hemorrágicas en algunos pacientes tratados con antibióticos betalactámicos. -. En algunos casos estas reacciones estuvieron asociadas con anormalidades - en pruebas de coagulación, tales como tiempo de coagulación, agregación plaquetaria y tiempo de protrombina, y es más probable que se manifiesten en pacientes con insuficiencia renal (Véase *Interacciones)* En presencia de hemorragias, se deberá suspender la administración de Tazonam EDTA e instituir el tratamiento adecuado.

Este producto contiene 2,79 mEq (64 mg) de sodio por gramo de piperacilina que puede aumentar la ingesta sódica total del paciente. Debido a la posibilidad de una hipopotasemia, se recomienda realizar determinaciones periódicas de electrólitos en pacientes con bajas reservas de potasio o en pacientes tratados con medicaciones concomitantes que puedan reducir los niveles de potasio.

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

Como sucede con el tratamiento con otras penicilinas, pueden presentarse complicaciones neurológicas en forma de convulsiones cuando se administran dosis altas, especialmente en pacientes con disfunción renal.

Al igual que con otros antibióticos, el empleo de este medicamento puede producir sobrecrecimiento de microorganismos no susceptibles, incluidos hongos. Deberá controlarse a los pacientes cuidadosamente durante el tratamiento. Si se produjera sobreinfección, deberá tomarse las medidas adecuadas.

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 36

Empleo en pacientes con disfunción hepática

Véase posología y forma de administración

Empleo en pacientes con disfunción renal

En pacientes con insuficiencia renal o hemodializados, deberá ajustarse la dosis endovenosa según el grado de la disfunción renal.

Embarazo

Efectos teratogénicos: Embarazo categoría B

Los estudios llevados a cabo en animales no demostraron teratogenicidad de la combinación de piperacilina-tazobactam cuando se administró por vía endovenosa, pero demostraron toxicidad reproductora en ratas con dosis maternas toxicas cuando se administró por vía endovenosa o intraperitoneal.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con la combinación de piperacilina-tazobactam o con piperacilina o tazobactam por separado en mujeres embarazadas. Tanto la piperacilina como el tazobactam atraviesan la placenta. Este producto deberá administrarse a mujeres embarazadas sólo si el beneficio esperado justifica los posibles riesgos para la madre y el feto.

Lactancia

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

Empleo en pediatría

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tazonam EDTA en pacientes menores de 2 años.

Empleo en geriatría

Los pacientes mayores de 65 años no están expuestos a un mayor riesgo de presentar reacciones adversas debido sólo a la edad. Sin embargo, deberá ajustarse la dosis en presencia de insuficiencia renal.

Carcinogénesis, mutagénesis, daño a la fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad a largo plazo en animales con piperacilina/tazobactam, piperacilina o tazobactam.

Mutagénesis

La combinación de piperacilina/tazobactam fue negativa en los ensayos de mutagenicidad microbiana, en el ensayo de síntesis de ADN no programada, en el ensayo de mutación de punto en mamíferos (locus HPRT de células ováricas de hámster chino) y en el ensayo de transformación de células de mamíferos (BALB/c-

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 37 MESA DE ENTRADAS

3T3). *In vivo*, la combinación de piperacilina/tazobactam no indujo aberraciones cromosómicas en ratas con dosis endovenosas.

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

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

Toxicidad en la reproducción

En estudios del desarrollo embrio-fetal no se observó teratogenicidad después de la administración intravenosa de tazobactam o la combinación de piperacilina/tazobactam; sin embargo, en ratas se observaron leves reducciones en el peso fetal con dosis maternas tóxicas.

La administración intraperitoneal de piperacilina/tazobactam se asoció con leves reducciones en el tamaño de la camada y un aumento en la incidencia de anomalías esqueléticas menores (retrasos en la osificación) con dosis que produjeron toxicidad materna. Se observó alteración del desarrollo peri/posnatal (pesos reducidos de la cría, aumento de muerte fetal, aumento en la mortalidad de la cría) coincidente con toxicidad materna.

Daño a la fertilidad

Los estudios de reproducción en ratas no revelaron evidencia de daño a la fertilidad debido.al tazobactam o a la piperacilina/tazobactam cuando se administran por vía intraperitoneal.

Interacciones con drogas

Aminoglucósidos: La mezcla de Tazonam EDTA con un aminoglucósido in vitro, puede producir una significativa inactivación del aminoglucósido. (Véase "Posología y Forma de Administración. Soluciones endovenosas compatibles para dilución").

Sin embargo amicacina y gentamicina mostraron ser compatibles in vitro con Tazonam EDTA.

TAZONAM EDTA no es compatible con tobramicina para coadministración simultánea vía infusión en Y.

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 38 FIRMA DE EMPRESAS

Se ha comprobado la inactivación de los aminoglucósidos en presencia de drogas de la clase penicilinas. Se ha postulado que el complejo penicilinas-aminoglucósidos es microbiológicamente inactivo y de toxicidad desconocida. En pacientes con disfunción renal severa (por ejemplo, pacientes en hemodiálisis crónica), la administración de tobramicina en combinación con piperacilina altera significativamente la farmacocinética de la tobramicina. Se desconoce el grado de alteración de la farmacocinética de la tobramicina y de la toxicidad potencial del complejo penicilinas-aminoglucósidos con la administración concomitante de un aminoglucósido y piperacilina/tazobactam en pacientes con disfunción renal leve a moderada.

Probenecid: La administración concomitante de probenecid y Tazonam EDTA prolonga la vida media y disminuye el clearance renal de la piperacilina y de tazobactam, pero no altera la concentración plasmática máxima de ninguno de los dos agentes.

Vancomicina: No se han observado interacciones farmacocinéticas entre Tazonam EDTA y vancomicina.

Anticoagulantes orales: Deberán realizarse controles periódicos y determinaciones frecuentes de los parámetros de coagulación durante la coadministración de Tazonam EDTA con dosis altas de heparina, anticoagulantes orales u otras drogas con potencial de alterar el sistema de coagulación o la función plaquetaria.

Miorrelajantes no despolarizantes: La coadministración de piperacilina con vecuronio ha demostrado prolongar el bloqueo neuromuscular del vecuronio.
Tazonam EDTA (piperacilina/tazobactam) podría producir el mismo fenómeno si se administra junto con vecuronio. Debido al mecanismo de acción similar, es probable que se prolongue el bloqueo neuromuscular producido por los miorrelajantes no despolarizantes en presencia de la piperacilina.

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

Interferencia con los estudios de laboratorio y otras pruebas diagnósticas.
Al igual que con otras penicilinas, la administración de Tazonam EDTA puede provocar una reacción falso-positiva para la glucosa en orina con el método de reducción con cobre. Se recomienda emplear reacciones enzimáticas de oxidasa de glucosa para la determinación de glucosuria.
Se han recibido informes de resultados positivos con el enzimoinmunoensayo con Platelia Aspergillus de Bio-Rad Laboratorios en pacientes tratados con TAZONAM EDTA inyectable que posteriormente no presentaron infección por Aspergillus. Se han comunicado reacciones cruzadas con polifuranosas y polisacáridos no aspergilos con el enzimoinmunoensayo de Bio-Rad Laboratorios con Platelia Aspergillus.

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 39 MESA DE ENTRADAS

7410

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

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se detallan por categoría de frecuencia según el Consejo para la Organización Internacional de Ciencias Médicas:

Muy frecuentes:	≥ 10%
Frecuentes:	≥ 1%
Infrecuentes:	≥0,1% a <1%
Raras:	≥0,01% a <0,1%
Muy raras:	<0,01%
Desconocidas:	no pudo estimarse la frecuencia con exactitud de los estudios clínicos

La siguiente tabla de sospecha de efectos colaterales se basa en índices de estudios clínicos y/o de informes espontáneos después de la comercialización.

Sistema orgánico	Reacción Adversa
Infecciones e infestaciones	
Infrecuentes:	Sobreinfección por Candida
Sistema hemolinfático	
Infrecuentes:	Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia.
Raras:	Anemia, manifestaciones hemorrágicas (incluyendo púrpura, epistaxis, tiempo de sangría prolongado), eosinofilia, anemia hemolítica.
Muy raras:	Agranulocitosis, prueba directa de Coombs positiva, pancitopenia, tiempo parcial de tromboplastina prolongado, tiempo de protrombina prolongado, trombocitosis .
Sistema inmunitario	
Infrecuentes:	Reacción de hipersensibilidad
Raras:	Reacción anafiláctica/anafilactoidea (incluso shock).
Sistema metabólico y nutricional	
Muy raras:	Disminución de la albúmina en sangre, disminución de la glucemia, disminución de proteínas totales en sangre, hipopotasemia.
Sistema nervioso	
Infrecuentes:	Cefalea, insomnio.
Sistema vascular	
Infrecuentes:	Hipotensión, flebitis, tromboflebitis.
Raras:	Rubor.

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 40 MESA DE ENTRADAS

Aparato gastrointestinal

Frecuentes:	Diarrea, náuseas, vómitos.
Infrecuentes:	Constipación, dispepsia, ictericia, estomatitis.
Raras:	Dolor abdominal, colitis seudomembranosa

Aparato hepatobiliar

Infrecuentes:	Elevación de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa.
Raras:	Elevación de la bilirrubina, de fosfatasa alcalina en sangre y de gammaglutamiltransferasa, hepatitis.

Piel y tejido subcutáneo

Frecuentes:	Erupciones.
Infrecuentes:	Prurito, urticaria.
Raras:	Dermatitis bullosa, eritema multiforme.
Muy raras:	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.

Sistema musculoesqueléticos, óseos y del tejido conectivo

Raras:	Artralgia.
Frecuencia desconocida:	Mialgia

Trastornos renales y urinarios

Infrecuentes:	Elevación de creatinina en sangre.
Raras:	Nefritis intersticial, insuficiencia renal.
Muy raras:	Urea en sangre elevado.

Trastornos generales y reacciones locales

Infrecuentes:	Fiebre, reacciones en el sitio de la inyección.
Raras:	Escalofríos.

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

SOBREDOSIS

Existen informes post-comercialización de sobredosis con TAZONAM EDTA. La mayoría de los episodios manifestados, que incluyeron náuseas, vómitos y diarrea, también se han informado con las dosis habituales recomendadas. Los pacientes pueden presentar excitabilidad neuromuscular o convulsiones cuando se administran dosis endovenosas más altas que las recomendadas (particularmente en presencia de insuficiencia renal).

El tratamiento de la sobredosis debe ser sintomático y de apoyo de acuerdo con la condición clínica del paciente. No se conocen antídotos específicos. La hemodiálisis

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 41 MESA DE ENTRADAS

puede reducir las concentraciones séricas excesivas de la piperacilina o de tazobactam. (Véase Farmacocinética).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con alguno de los Centros de Toxicología del país. Entre otros:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4 962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4 654-6648/4 658-7777
Hospital de Pediatría "Dr. Garrahan": (011) 4 943-1455

CONSERVESE A TEMPERATURA AMBIENTE
MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

PRESENTACION
Frasco-ampolla con 4/0,5 g.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 42.027
Directora Técnica: Mirta G. Carneiro- Farmacéutica.
Elaborado en: Wyeth Piperacillin Division of Wyeth Holdings Corporation
Carolina, Puerto Rico, EE.UU.

Wyeth

Importado por:
Wyeth S.A.
Ing. E. Butty 275 - Piso
7º C1001AFA - Buenos
Aires Tel. 4317-1600

FECHA DE ULTIMA REVISION:

WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA