



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN Nº 10004

BUENOS AIRES, 07 SET. 2016

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-010228-16-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LEDERLE LABORATORIES DIVISIÓN DE CYANAMID Co. - Carolina - Puerto Rico, Estados Unidos, representada en Argentina por PFIZER S.R.L. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos, para el producto TAZONAM EDTA / PIPERACILINA SÓDICA - TAZOBACTAM SÓDICO, forma farmacéutica y composición: INYECTABLE LIOFILIZADO, PIPERACILINA SÓDICA 4 g- TAZOBACTAM SÓDICO 500 mg, autorizado por el Certificado Nº 42.027.

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

Que a fojas 162 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

JP
C
G



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° 10004

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízanse los proyectos de prospectos fojas 65 a 88, fojas 89 a 112 y fojas 113 a 136, desglosándose fojas 65 a 88, para la Especialidad Medicinal denominada TAZONAM EDTA / PIPERACILINA SÓDICA - TAZOBACTAM SÓDICO, forma farmacéutica y composición: INYECTABLE LIOFILIZADO, PIPERACILINA SÓDICA 4 g- TAZOBACTAM SÓDICO 500 mg, propiedad de la firma LEDERLE LABORATORIES DIVISIÓN DE CYANAMID Co. - Carolina - Puerto Rico, Estados Unidos, representada en Argentina por PFIZER S.R.L., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 42.027 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente disposición.



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° 10004

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con el prospecto, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-010228-16-4

DISPOSICIÓN N°

10004

mel

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**Tazonam EDTA4/0,5 g
Piperacilina 4 g - Tazobactam 500 mg**
Inyectable liofilizado
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Uso intravenoso
Italiana

Industria

“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.

LLD_Arg_CDSv25.0_13Jan16_v1.0

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

- 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. (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).
- Infecciones urinarias.
- Septicemias bacterianas.
- Para infecciones bacterianas en pacientes neutropénicos febriles se recomienda tratamiento combinado 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 las 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. (Ver 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 (2 años de edad o mayores)

- Para infecciones bacterianas en pacientes neutropénicos febriles pediátricos se recomienda tratamiento combinado con un aminoglucósido.
- Apendicitis complicada por ruptura con peritonitis y/o abscesos.

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

LLD_Arg_CDSv25.0_13Jan16_v1.0



Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

GA

ACCION FARMACOLOGICA

Grupo farmacoterapéutico:

Antibacterianos sistémicos, combinación de penicilinas incluidos los inhibidores de betalactamasa;
código ATC: J01C R05

Modo de acción:

Tazonam (piperacilina sódica/tazobactam sódico estériles) es un antibacteriano inyectable combinado compuesto de piperacilina sódica, un antibiótico semisintético, y tazobactam sódico, un inhibidor de betalactamasa. Su administración se hace por vía intravenosa. De este modo, la piperacilina/tazobactam combina las propiedades de un antibiótico de amplio espectro y un inhibidor de betalactamasa.

La piperacilina sódica ejerce una actividad bactericida al inhibir la formación del septo y la síntesis de las paredes celulares. La piperacilina y otros antibióticos betalactámicos, en organismos sensibles, bloquean la etapa de transpeptidación terminal de la biosíntesis de peptidoglicano en la pared celular, mediante la interacción con las proteínas fijadoras de penicilina (PBP), las enzimas bacterianas que realizan esta reacción. En pruebas *in vitro*, la piperacilina actúa contra varias bacterias grampositivas y gramnegativas, aerobias y anaerobias.

La piperacilina presenta una actividad reducida contra las bacterias que albergan ciertas enzimas de betalactamasa, que desactivan químicamente a la piperacilina y otros antibióticos betalactámicos. Tazobactam sódico, cuya actividad antimicrobiana intrínseca es mínima debido a su poca afinidad con las PBP, puede restablecer o mejorar la actividad de la piperacilina contra muchos de estos organismos resistentes. Tazobactam es un potente inhibidor de muchas betalactamasas clase A (penicilinasas, cefalosporinasas y enzimas de espectro ampliado). Su actividad contra las carbapenemasas clase A y las betalactamasas clase D es variable. No es activo contra la mayoría de las cefalosporinasas clase C y es inactivo contra las metalo betalactamasas clase B.

Dos características de la piperacilina/tazobactam conducen a un aumento de la actividad contra algunos organismos que albergan betalactamasas y que, al someterse a prueba como preparaciones enzimáticas, son menos inhibidos por tazobactam y otros inhibidores: el tazobactam no induce betalactamasas de mediación cromosómica a los niveles de tazobactam logrados con la posología recomendada, y la piperacilina es relativamente resistente a la actividad de algunas betalactamasas.

Como sucede con otros antibióticos betalactámicos, la piperacilina, con o sin tazobactam, presenta contra los organismos sensibles una actividad bactericida subordinada al tiempo.

Mecanismo de resistencia:

LLD_Arg_CDSv25.0_13Jan16_v1.0

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



Existen tres mecanismos principales de resistencia contra los antibióticos betalactámicos: cambios en los PBP diana, lo que reduce la afinidad por los antibióticos; destrucción de los antibióticos por betalactamasas bacterianas; bajos niveles de antibióticos intracelulares debido a una captación reducida o una salida activa de los antibióticos.

En las bacterias grampositivas, los cambios en PBP son el principal mecanismo de resistencia contra los antibióticos betalactámicos, incluida la piperacilina/tazobactam. Este mecanismo es responsable por la resistencia a la meticilina de los estafilococos y la resistencia a la penicilina en casos de *Streptococcus pneumoniae* y estreptococos del grupo *viridans*. La resistencia causada por los cambios en PBP ocurre también en las especies gramnegativas exigentes *Haemophilus influenzae* y *Neisseria gonorrhoeae*. La piperacilina/tazobactam no es activa contra las cepas en las que la resistencia a los antibióticos betalactámicos se determina por PBP alterados. Como se indicó anteriormente, existen ciertas betalactamasas no inhibidas por tazobactam.

Espectro antibacteriano:

Se ha demostrado que la piperacilina/tazobactam actúa contra la mayoría de cepas de los siguientes microorganismos, *in vitro* y en las infecciones clínicas señaladas.

Microorganismos aerobios y grampositivos facultativos:

Staphylococcus aureus (sólo las cepas sensibles a la meticilina).

Microorganismos aerobios y gramnegativos facultativos:

Acinetobacter baumannii

Escherichia coli

Haemophilus influenzae (excepto los aislados betalactamasa negativos resistentes a la ampicilina)

Klebsiella pneumoniae

Pseudomonas aeruginosa (suministrado en combinación con un aminoglucósido al cual el aislado es sensible)

Anaerobios gramnegativos:

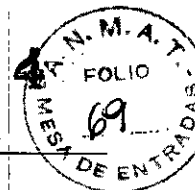
Grupo *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron* y *B. vulgatus*)

Se dispone de los siguientes datos de pruebas *in vitro*, aunque se desconoce su importancia clínica.

Al menos 90% de los siguientes microorganismos presentan *in vitro* una concentración inhibitoria mínima (CIM) inferior o igual al límite de sensibilidad para la piperacilina/tazobactam. No obstante, la seguridad

LLD_Arg_CDSv25.0_13Jan16_v1.0

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



y eficacia de la piperacilina/tazobactam para tratar las infecciones clínicas de estas bacterias no se ha determinado aún en ensayos clínicos adecuados, debidamente controlados.

Microorganismos aerobios y grampositivos facultativos:

Enterococcus faecalis (solo aislados sensibles a la ampicilina o penicilina)

Staphylococcus epidermidis (solo aislados sensibles a la meticilina)

Streptococcus agalactiae†

Streptococcus pneumoniae† (solo aislados sensibles a la penicilina)

Streptococcus pyogenes†

Estreptococos del grupo viridans†

Microorganismos aerobios y gramnegativos facultativos:

Citrobacter koseri

Moraxella catarrhalis

Morganella morganii

Neisseria gonorrhoeae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Providencia stuartii

Providencia rettgeri

Salmonella enterica

Anaerobios grampositivos:

Clostridium perfringens

Anaerobios gramnegativos:

Bacteroides distasonis

Prevotella melaninogenica

† Estas no son bacterias productoras de betalactamasa y por lo tanto son sensibles a la piperacilina por separado.

Metodología para determinar la sensibilidad *in vitro* de las bacterias a la piperacilina/tazobactam:

LLD_Arg_CDSv25.0_13Jan16_v1.0

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

Las pruebas de sensibilidad deben efectuarse aplicando métodos homologados de laboratorio, p. ej. los señalados por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI). Estos estándares incluyen los métodos de dilución (determinación de la concentración inhibitoria mínima, CIM) y los métodos de sensibilidad de discos. CLSI y el Comité Europeo sobre Pruebas de Sensibilidad Antimicrobiana (EUCAST) señalan criterios interpretativos de sensibilidad para algunas especies bacterianas, de acuerdo con estos métodos. Téngase en cuenta que para el método de difusión con discos, CLSI y EUCAST utilizan discos con diferentes contenidos del fármaco.

Los criterios interpretativos del CLSI para las pruebas de sensibilidad de piperacilina/tazobactam se indican en la siguiente tabla:

CRITERIOS INTERPRETATIVOS DE SENSIBILIDAD DEL CLSI PARA LA PIPERACILINA/TAZOBACTAM

Patógeno	Concentración inhibitoria mínima (CIM) de piperacilina en mg/L ^a			Zona de inhibición de difusión del disco ^b (diámetro en mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Enterobacteriaceae</i> y <i>Acinetobacter baumannii</i>	≤ 16	32 - 64	≥ 128	≥ 21	18 - 20	≤ 17
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 16	32 - 64	≥ 128	≥ 21	15 - 20	≤ 14
Ciertos otros bacilos gramnegativos no exigentes ^c	-	-	-	≥ 21	18 - 20	≤ 17
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1	-	≥ 2	≥ 21	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 8	-	≥ 16	≥ 18	-	≤ 17
<i>Bacteroides fragilis</i> group ^d	≤ 32	64	≥ 128	-	-	-

Fuente: Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 22nd Informational Supplement. Documento M100-S22 del CLSI. CLSI, Wayne, PA, 2012.*

S = Sensible. I = Intermedio. R = Resistente.

^a Los CIM se determinan según una concentración fija de 4 mg/L de tazobactam y variando la concentración de la piperacilina.

^b Los criterios interpretativos del CLSI se basan en discos con 100 µg de piperacilina y 10 µg de tazobactam.

^c Encontrará una lista de los organismos incluidos en el documento M100-S22 del CLSI, tabla 2B-5.

LLD_Arg_CDSv25.0_13Jan16_v1.0

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



CRITERIOS INTERPRETATIVOS DE SENSIBILIDAD DEL CLSI PARA LA PIPERACILINA/TAZOBACTAM

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

^a Salvo *Bacteroides fragilis* por sí mismo, las CIM se determinan sólo mediante dilución en agar.

Los procedimientos estandarizados de las pruebas de sensibilidad exigen el uso de microorganismos para el control de calidad, que gobiernen los aspectos técnicos de los procedimientos de prueba. Los microorganismos para el control de calidad son cepas específicas con propiedades biológicas intrínsecas relacionadas con los mecanismos de resistencia y su expresión genética dentro del microorganismo; las cepas específicas utilizadas para el control de calidad de las pruebas de sensibilidad no tienen una importancia clínica.

Los organismos e intervalos de control de calidad para la piperacilina/tazobactam que se deben utilizar con la metodología y criterios interpretativos del CLSI para las pruebas de sensibilidad se indican en la siguiente tabla:

INTERVALOS DE CONTROL DE CALIDAD PARA PIPERACILINA/TAZOBACTAM QUE DEBEN UTILIZARSE JUNTO CON LOS CRITERIOS INTERPRETATIVOS DE LAS PRUEBAS DE SENSIBILIDAD DEL CLSI

Cepa de control de calidad	Concentración inhibitoria mínima Margen en mg/L de piperacilina	Diámetro de la zona de inhibición de difusión del disco Margen en mm
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	1 - 4	24 - 30
<i>Escherichia coli</i> ATCC 35218	0,5 - 2	24 - 30
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	1 - 8	25 - 33
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	0,06 - 0,5	33-38
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,25 - 2	-

LLD_Arg_CDSv25.0_13Jan16_v1.0


Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal





INTERVALOS DE CONTROL DE CALIDAD PARA PIPERACILINA/TAZOBACTAM QUE DEBEN UTILIZARSE JUNTO CON LOS CRITERIOS INTERPRETATIVOS DE LAS PRUEBAS DE SENSIBILIDAD DEL CLSI

Cepa de control de calidad	Concentración inhibitoria mínima Margen en mg/L de piperacilina	Diámetro de la zona de inhibición de difusión del disco Margen en mm
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	-	27 - 36
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	0,12 - 0,5 ^a	-
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	4 - 16 ^a	-

Fuente: Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 22nd Informational Supplement*. Documento M100-S22 del CLSI. CLSI, Wayne, PA, 2012.

^a Solo dilución en agar.

EUCAST también ha establecido puntos de corte clínicos de piperacilina/tazobactam frente a algunos organismos. Como CLSI, los criterios de susceptibilidad EUCAST CIM se basan en una concentración fija de 4 mg / L de tazobactam. Sin embargo, para la determinación de la zona de inhibición, los discos contienen 30 µg de piperacilina y 6 µg de tazobactam. El documento base EUCAST para los estados piperacilina/tazobactam establece el punto de corte para *Pseudomonas aeruginosa* a dosis de 4 g, 4 veces al día, mientras que los puntos de corte para otros organismos se basan en 4 g, 3 veces al día. Los puntos de corte de EUCAST para piperacilina/tazobactam se detallan en la siguiente tabla:

Criterio Interpretativo EUCAST de Sensibilidad para Piperacilina/Tazobactam

Patógeno	Concentración Inhibitoria Mínima (mg/L de Piperacilina) ^a		Diámetro de la zona de inhibición de difusión del disco ^b (mm Diámetro)	
	S	R	S	R
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤8	>16	≥20	<17
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤16	>16	≥19	<19
Anaeróbicos Gram-positivos	≤8	>16	-	-
Anaeróbicos Gram-negativos	≤8	>16	-	-

LLD_Arg_CDSv25.0_13Jan16_v1.0

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



Criterio Interpretativo EUCAST de Sensibilidad para Piperacilina/Tazobactam

Patógeno	Concentración Inhibitoria Mínima (mg/L de Piperacilina) ^a		Diámetro de la zona de inhibición de difusión del disco ^b (mm Diámetro)	
	S	R	S	R
Otras	≤4	>16	-	-

Fuentes:

Tabla de puntos de cortes clínicos de EUCAST versión 2.0, 1 Enero de 2012.

Piperacilina-tazobactam: Documento base para los puntos de corte clínicos de EUCAST, versión 1.0, 22 Noviembre de 2010

S = Sensible. R = Resistente.

^a Los CIM se determinan según una concentración fija de 4 mg/L de tazobactam y variando la concentración de la piperacilina.

^b Los criterios interpretativos de EUCAST se basan en discos con 30 µg de piperacilina y 6 µg de tazobactam.

Según EUCAST, para las especies sin puntos de corte piperacilina/tazobactam, la sensibilidad en estafilococos se infiere de la cefoxitina/oxacilina. Para los grupos A, B, C y G de estreptococos y *Streptococcus pneumoniae*, la susceptibilidad se infiere de la bencilpenicilina. Para otros estreptococos, enterococos y *Haemophilus influenzae* β-lactamass negativo, la susceptibilidad se infiere de la amoxicilina/clavulánico. No hay puntos de corte EUCAST para *Acinetobacter*. El documento base de EUCAST para piperacilina/tazobactam afirma que en el caso de endocarditis causada por estreptococos que no sean los grupos A, B, C, G y *S. pneumoniae*, debe referirse a directivas internacionales o nacionales.

Los Intervalos de Control de Calidad para puntos de corte de sensibilidad de EUCAST, se detallan en la siguiente tabla:

LLD_Arg_CDSv25.0_13Jan16_v1.0

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



Intervalos de Control de Calidad para Piperacilina/Tazobactam que deben utilizarse junto con los criterios interpretativos de pruebas de sensibilidad de EUCAST

Cepa de Control de Calidad	Concentración Inhibitoria Mínima (mg/L de piperacilina)	Diámetro de la zona de inhibición de difusión del disco (mm diámetro)
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	1-4	21-27
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	1-8	23-29

Fuente: Cepas recomendadas por EUCAST para control interno de calidad. Versión 2.0, 1 de Enero de 2012.

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 concentraciones 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 la

LLD_Arg_CDSv25.0_13Jan16_v1.0

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

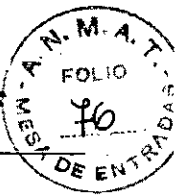
primera dosis. Asimismo, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio no fueron diferentes a las alcanzadas después de la primera dosis cuando se administraron dosis de 2,25 g o 4,5 g de Tazonam EDTA mediante infusiones de 30 minutos cada 6 horas. La Tabla 1 presenta las concentraciones plasmáticas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

LLD_Arg_CDSv25.0_13Jan16_v1.0

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



- **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.

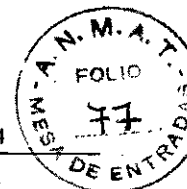
POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

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

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

LLD_Arg_CDSv25.0_13Jan16_v1.0

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



La dosis total diaria habitual de Tazonam EDTA en adultos es de 3,375 g cada 6 u 8 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 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

LLD_Arg_CDSv25.0_13Jan16_v1.0

Ch

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



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.

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

LLD_Arg_CDSv25.0_13Jan16_v1.0

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



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) o 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

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 y 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

LLD_Arg_CDSv25.0_13Jan16_v1.0

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



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 betalactámicos (ver 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
Amikacina	2,25; 3,375; 4,5	50, 100, 150	1,75 - 7,5	Cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5%
Gentamicina	2,25; 3,375; 4,5	50, 100, 150	0,7 - 3,32	Cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5%

[‡] La dosis del aminoglucósido debe basarse en el peso del paciente, 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. Sólo se ha establecido la concentración y los diluyentes para la amikacina 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 o 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 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.

Piperacilina / tazobactam, puede causar reacciones cutáneas graves, como el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de sensibilidad a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y pustulosis exantemática generalizada aguda. Si los pacientes desarrollan una erupción cutánea, deben ser monitoreados de cerca y se debe suspender la piperacilina / tazobactam si las lesiones progresan.

Se han registrado casos de colitis pseudomembranosa 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. La aparición de los síntomas de la colitis pseudomembranosa puede ocurrir durante o después del tratamiento 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 pseudomembranosa, 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

LLD_Arg_CDSv25.0_13Jan16_v1.0

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

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 anomalías 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 (ver *Interacciones con otras drogas*). En presencia de hemorragias, se deberá suspender la administración de Tazonam EDTA e instituir el tratamiento adecuado.

Este producto contiene 2,84 mEq (65 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 electrolitos 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.

Empleo en pacientes con disfunción hepática

Ver 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.

LLD_Arg_CDSv25.0_13Jan16_v1.0



Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

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 tóxicas 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-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. (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN, Soluciones endovenosas compatibles para dilución).

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

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

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

LLD_Arg_CDSv25.0_13Jan16_v1.0

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

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. La administración de tobramicina, no altera en forma significativa la farmacocinética de la piperacilina/tazobactam y del metabolito M1.

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. Sin embargo, un número limitado de estudios retrospectivos han detectado una mayor incidencia de insuficiencia renal aguda en pacientes que fueron administrados de forma concomitante piperacilina/tazobactam y vancomicina en comparación con vancomicina sola.

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 enzoinmunoensayo 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 polifuranos y polisacáridos no aspergilos con el enzoinmunoensayo de Bio-Rad Laboratorios con Platelia Aspergillus. Por lo tanto, los resultados positivos en pacientes tratados con Tazonam EDTA deben ser interpretados con precaución y confirmados por otros métodos diagnósticos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

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

<u>Sistema orgánico</u>	<u>Reacción Adversa</u>
Infecciones e infestaciones	colitis pseudomembranosa, infección por Candida*
Sistema hemolinfático	pancitopenia*, agranulocitosis, neutropenia, anemia hemolítica*, trombocitopenia, anemia*, leucopenia, trombocitosis*, eosinofilia*
Sistema inmunitario	reacción anafiláctica/anafilactoidea (incluso shock)*, reacción de hipersensibilidad*
Sistema metabólico y nutricional	hipopotasemia
Trastornos psiquiátricos	insomnio
Sistema nervioso	cefalea
Sistema vascular	hipotensión, flebitis, tromboflebitis, rubor
Sistema respiratorio, torácico y del mediastino	neumonía eosinofílica, epixtasis
Aparato gastrointestinal	estomatitis, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, constipación, dispepsia
Aparato hepatobiliar	hepatitis*, ictericia
Piel y tejido subcutáneo	síndrome de Stevens-Johnson*, necrólisis epidérmica tóxica*, síndrome de sensibilidad a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)*, pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)*, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme*, dermatitis bullosa, erupciones, prurito, urticaria, erupción maculopapular*, púrpura
Sistema musculoesqueléticos, óseos y del tejido conectivo	artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	insuficiencia renal, nefritis intersticial*
Trastornos generales y reacciones locales	fiebre, reacciones en el sitio de la inyección, escalofríos

LLD_Arg_CDSv25.0_13Jan16_v1.0


Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

Ch



Investigaciones	prueba directa de Coombs positiva, tiempo parcial de tromboplastina prolongado, tiempo de protrombina prolongado, tiempo de sangría prolongado, disminución de la albúmina en sangre, disminución de proteínas totales en sangre, disminución de la glucemia, elevación de alanina aminotransferasa, elevación del aspartato aminotransferasa, elevación de la bilirrubina en sangre, elevación de la fosfatasa alcalina en sangre, elevación de la gammaglutamiltransferasa, elevación de creatinina en sangre, urea en sangre elevada
-----------------	---

* Reacciones Adversas reportadas durante la experiencia post-marketing

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 antidotos específicos. La hemodiálisis puede reducir las concentraciones séricas excesivas de la piperacilina o de tazobactam. (Ver 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

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACION

Frasco-ampolla con 4/0,5 g.

LLD_Arg_CDSv25.0_13Jan16_v1.0

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal



Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 42.027

Elaborado por: Wyeth Lederle SPA, Via F Gorgonie, Catania, Italia.

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Farmacéutica Sandra Beatriz Maza.

Fecha de última revisión: .../.../...
LPD: 13/Ene/2016

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

LLD_Arg_CDSv25.0_13Jan16_v1.0

G

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal