



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2024-40055851-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2024-40055851-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A., solicita la aprobación del nuevo proyecto de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada PIPERACILINA TAZOBACTAM 2,25 - PIPERACILINA TAZOBACTAM 4,5 / PIPERACILINA TAZOBACTAM, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA RECONSTITUIR, USO INYECTABLE / PIPERACILINA BASE (EN FORMA SÓDICA) 2,00 g - 4,00 g TAZOBACTAM BASE (EN FORMA SÓDICA) 0,25 g - 0,50 g; aprobado por Certificado N° 52.358.

Que el proyecto presentado se adecúa a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma INSTITUTO BIOLOGICO CONTEMPORANEO S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada PIPERACILINA TAZOBACTAM 2,25 - PIPERACILINA TAZOBACTAM 4,5 / PIPERACILINA TAZOBACTAM, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA RECONSTITUIR, USO INYECTABLE / PIPERACILINA BASE (EN FORMA SÓDICA) 2,00 - g 4,00 g TAZOBACTAM BASE (EN FORMA SÓDICA) 0,25 g - 0,50 g; el nuevo prospecto obrante en el documento: IF-2024-48112134-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 52.358, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese, notifíquese al interesado de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2024-40055851-APN-DGA#ANMAT

Flb

ae

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.05.22 17:38:01 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.22 17:38:14 -03:00



Piperacilina Tazobactam Pharmavial 2,25
Piperacilina Tazobactam Pharmavial 4,5
Piperacilina-Tazobactam
Polvo para reconstituir uso Inyectable

Piperacilina Tazobactam Pharmavial 2,25

Piperacilina Tazobactam Pharmavial 4,5

Piperacilina - Tazobactam

Polvo para reconstituir uso inyectable

ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA

No para infusión directa

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:	2,25	4,50
Piperacilina base (en forma sódica)	2,00 g	4,00 g
Tazobactam base (en forma sódica)	0,25 g	0,50 g

ACCION TERAPEUTICA

Asociación antibiótica de amplio espectro. Código ATC J01CR05

INDICACIONES

Se deberán tener en cuenta las recomendaciones epidemiológicas locales (datos epidemiológicos hospitalarios, consensos, guías y actualizaciones de sociedades científicas) referentes al uso adecuado de los agentes antimicrobianos, al momento de prescribir PIPERACILINA TAZOBACTAM PHARMAVIAL para las indicaciones que se detallan.

Antes de iniciar el tratamiento con PIPERACILINA TAZOBACTAM PHARMAVIAL es recomendable obtener las muestras adecuadas para el aislamiento del agente etiológico y para la determinación de su susceptibilidad a la droga. La terapia puede iniciarse antes de la obtención de los resultados de las pruebas de susceptibilidad y modificarla en caso de que los resultados así lo sugieran.

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos y mantener la eficacia de la PIPERACILINA TAZOBACTAM PHARMAVIAL inyectable y otros fármacos antibacterianos, únicamente se debe utilizar para tratar o prevenir las infecciones que se han comprobado o se tiene una fuerte sospecha de que son causadas por bacterias susceptibles. Cuando el cultivo y la información de la susceptibilidad se encuentran disponibles, deben ser considerados en la selección o modificación de la terapia antibacteriana. Ante la ausencia de tales datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica de la terapia inicial.

PIPERACILINA TAZOBACTAM PHARMAVIAL está indicada para el tratamiento de infecciones moderadas o severas, en adultos y niños mayores de 2 años de edad, causadas por cepas productoras de β -lactamasa resistentes a Piperacilina y sensibles a Piperacilina /Tazobactam en las siguientes situaciones clínicas:

Adolescentes y adultos con:

- Neumonía grave, incluida la neumonía intrahospitalaria y neumonía asociada a ventilación mecánica.
- Infecciones del tracto urinario complicadas, incluyendo pielonefritis

Farm. Claudia Salas
Directora Técnica - MN 17.927
Instituto Biológico Contemporáneo



Piperacilina Tazobactam Pharmavial 2,25

Piperacilina Tazobactam Pharmavial 4,5

Piperacilina-Tazobactam

Polvo para reconstituir uso Inyectable

- Infecciones intraabdominales complicadas
- Infecciones de piel y partes blandas complicadas, incluyendo infecciones de pie diabético.
- Tratamiento de pacientes con bacteriemia asociada o probablemente asociada a las infecciones citadas previamente.
- Puede ser utilizada en el tratamiento de pacientes neutropénicos febriles, cuando hay sospecha de asociación con infección bacteriana.

Niños mayores de 2 años

- Infecciones intraabdominales complicadas.
- Puede ser utilizada en el tratamiento de niños neutropénicos febriles, cuando hay sospecha de asociación con infección bacteriana.

Las infecciones causadas por microorganismos sensibles a Piperacilina, para las cuales Piperacilina ha demostrado ser efectiva, también pueden ser tratadas con PIPERACILINA TAZOBACTAM PHARMAVIAL debido a su contenido en Piperacilina. El componente Tazobactam de este producto no disminuye la actividad de la Piperacilina contra microorganismos sensibles a esta droga. Por lo tanto, el tratamiento de infecciones mixtas causadas por organismos sensibles a Piperacilina y resistentes a Piperacilina, pero sensibles a Piperacilina Tazobactam, no requieren la administración de otro antibiótico (ver POSOLOGIA).

Nota: no se recomienda el uso para bacteriemia debida a *E. coli* y *K. pneumoniae* (no sensible a ceftriaxona) productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes adultos

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

Farmacodinamia

La Piperacilina sódica tiene actividad bactericida por inhibición de la formación de la pared celular de las bacterias sensibles. *In vitro*, la Piperacilina es activa contra una variedad de bacterias aerobias y anerobias gram-positivo y gram-negativo. La actividad bactericida del Tazobactam sódico tiene poca relevancia clínica *in vitro* dada su baja afinidad a las proteínas ligadoras de penicilina. Igualmente, es un inhibidor β -lactámico de la penicilinasas y cefalosporinasas *Richmond-Sykes* clase III (Bush clase 2b y 2b'). Su habilidad para inhibir las penicilinasas clase II y IV (2^a y 4^a) es variable. El Tazobactam no induce cromosómicamente las β -lactamasas a las concentraciones alcanzadas con la posología recomendada.

Piperacilina / Tazobactam ha demostrado ser activo contra la mayoría de los siguientes microorganismos tanto *in vitro* como en infecciones clínicas como se describe en INDICACIONES.

Microorganismos Aeróbios y Facultativos Gram-positivos:

Staphylococcus aureus (excepto colonias resistentes a meticilina y oxacilina)

Microorganismos Aeróbios y Facultativos Gram-negativos:

Acinetobacter baumannii, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* (excepto colonias β -lactamasas negativas, resistentes a ampicilina) *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* (administrado concomitantemente con un aminoglucósido al cual la colonia es sensible).

Anaerobios Gram-negativos:

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

La información siguiente está disponible *in vitro*, pero se desconoce su significado clínico.

Al menos el 90% de los siguientes microorganismos muestran una concentración inhibitoria mínima *in vitro* (CIM) menor o igual al umbral de sensibilidad *in vitro* para Piperacilina / Tazobactam. De todos modos, no se ha establecido la seguridad y efectividad de Piperacilina / Tazobactam en el tratamiento clínico de infecciones causadas por estas bacterias en ensayos adecuados y controlados a la fecha.

Microorganismos Aeróbios y Facultativos Gram-positivos:



Farm. Claudia Salas
Directora Técnica - MN 17.927
Instituto Biológico Contemporáneo



Piperacilina Tazobactam Pharmavial 2,25

Piperacilina Tazobactam Pharmavial 4,5

Piperacilina-Tazobactam

Polvo para reconstituir uso Inyectable

Enterococcus faecalis (solo colonias sensibles a ampicilina o penicilina), Staphylococcus epidermidis (excepto colonias resistentes a metilicina y oxacilina), Streptococcus agalactiae+, Streptococcus pneumoniae+ (sólo colonias sensibles a penicilina), Streptococcus pyogenes +, Streptococcus viridans +

Microorganismos Aeróbios y Facultativos Gram-positivos:

Citrobacter koseri, Proteus vulgaris, Moraxella catarrhalis, Serratia marcescens, Morganella morganii, Providencia stuartii, Neisseria gonorrhoeae, Providencia rettgeri, Proteus mirabilis, Salmonella entérica,

Anaerobios Gram-positivo:

Clostridium perfringens

Anaerobios Gram-negativo:

Bacteroides distasonis

Prevotella melaninogenica +.

Estas no son bacterias productoras de B-lactamasa y, por lo tanto, son sensibles a Piperacilina sola.

Pruebas de Sensibilidad

Como se recomienda con todos los antimicrobianos, se debería entregar periódicamente los resultados de las pruebas de sensibilidad *in vitro*, que describen la sensibilidad de patógenos hospitalarios y no hospitalarios. Estos informes deben ayudar al médico a elegir el antimicrobiano más efectivo.

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. La CIM debe determinarse con un procedimiento estandarizado. Los procedimientos 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 con una concentración fija de 4 mcg/ml de Tazobactam. Los valores del CIM obtenidos deben interpretarse conforme a los siguientes criterios:

Para Enterobacteriaceae	
CIM (mcg/ml)	Interpretación
<16	Sensible (S)
32 - 64	Intermedio (I)
>128	Resistente (R)

Para Haemophilus spp.	
CIM (mcg/ml)	Interpretación
<1	Sensible (S)
>2	Resistente (R)

Para Staphylococcus spp.	
CIM (mcg/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 sangre. Un informe de "intermedio" indica que el resultado debe considerarse incierto y, si el microorganismo no es totalmente sensible a los otros antibióticos, se deberá repetir la prueba. Esta categoría significa una posible aplicabilidad clínica en sitios del

Farm. Claudia Salas
Directora Técnica - MN 17.927
Instituto Biológico Contemporáneo



Piperacilina Tazobactam Pharmavial 2,25

Piperacilina Tazobactam Pharmavial 4,5

Piperacilina-Tazobactam

Polvo para reconstituir uso Inyectable

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 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 los 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 estándar de Piperacilina como el Tazobactam deberán proporcionar los siguientes valores de CIM en las pruebas contra las cepas de control de calidad señaladas.

Microorganismo	CIM (mcg/ml)
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	1 - 4
<i>Escherichia coli</i> ATCC 35218	0,5 - 2
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	0,06 - 0,5
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,25 - 2

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

Las diluciones seriadas de Piperacilina combinada con una concentración fija de 4 mcg/ml de Tazobactam deberán proporcionar los siguientes valores de CIM:

Microorganismo	CIM (mcg/ml)
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	0,12 - 0,5
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> 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 mcg de Piperacilina y 10 mcg 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 mcg / 10 mcg de Piperacilina / Tazobactam deberá interpretarse conforme a los siguientes criterios:



Piperacilina Tazobactam Pharmavial 2,25
Piperacilina Tazobactam Pharmavial 4,5
Piperacilina-Tazobactam
Polvo para reconstituir uso Inyectable

Para <i>Enterobacteriaceae</i>	
Diámetro de la zona (mm)	Interpretación
>21	Sensible (S)
18-20	Intermedio (I)
<17	Resistente (R)

Para <i>Staphylococcus spp.</i>	
Diámetro de la zona (mm)	Interpretación
>20	Sensible (S)
<19	Resistente (R)

Al igual que con los métodos de dilución estandarizados, los métodos de difusión requieren el empleo de microorganismos 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 los 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 mcg / 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)
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	24 - 30
<i>Escherichia coli</i> ATCC 35218	24 - 30
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	27 - 36

Mecanismo de resistencia

Los dos mecanismos principales de resistencia a Piperacilina/Tazobactam son:

- Inactivación del componente Piperacilina por aquellas betalactamasas que no son inhibidas por el Tazobactam: beta-lactamasas de las clases moleculares B, C y D. Además, el Tazobactam no confiere protección contra las beta-lactamasas de amplio espectro (ESBLs) de los grupos enzimáticos de las clases moleculares A y D.
- Alteración de las proteínas de unión a la penicilina (PBPs), lo que produce una reducción de la afinidad de Piperacilina por la diana molecular de la bacteria.

Por otra parte, las alteraciones de la permeabilidad de la pared bacteriana, así como la expresión de bombas de eflujo de multirresistencia, podrían causar o contribuir a producir la resistencia bacteriana a Piperacilina/Tazobactam, especialmente en bacterias Gram-negativas.

Farmacocinética

Tras la infusión intravenosa de Piperacilina / Tazobactam se alcanza la concentración plasmática máxima de Piperacilina y Tazobactam. La concentración plasmática de Piperacilina, tras una infusión de 30 minutos de Piperacilina Tazobactam, es similar a la alcanzada cuando la dosis equivalente de Piperacilina fue administrada sola, con el principal pico en las concentraciones plasmáticas de aproximadamente 134, 242 y 298 ug/ml para las dosis de 2,25 g, 3,375 g y 4,5g de Piperacilina / Tazobactam, respectivamente. El pico



Piperacilina Tazobactam Pharmavial 2,25

Piperacilina Tazobactam Pharmavial 4,5

Piperacilina-Tazobactam

Polvo para reconstituir uso Inyectable

correspondiente a las concentraciones plasmáticas de Tazobactam fue de 15, 24 y 34 ug/ml, respectivamente.

Tras 30 minutos de infusión intravenosa de 3,375 g de Piperacilina / Tazobactam cada 6 horas, las concentraciones basales de Piperacilina y Tazobactam son similares a aquellas alcanzadas después de la primera dosis. De la misma manera, las concentraciones basales no difieren de las alcanzadas tras la infusión de la primera dosis cuando se realizó la infusión intravenosa durante 30 minutos de 2,25 o 4,5 g de Piperacilina / Tazobactam cada 6 horas. Las concentraciones plasmáticas basales tras 30 minutos de infusión intravenosa de Piperacilina / Tazobactam cada 6 horas, se presentan en la Tabla 1.

Tras la administración de dosis simples o múltiples de Piperacilina / Tazobactam a sujetos sanos, la vida media plasmática de Piperacilina y Tazobactam fue de 0,7 a 1,2 hs, y la misma no fue afectada por la dosis o la duración de la infusión. La Piperacilina es metabolizada a un compuesto desacetilado, microbiológicamente menos activo. El Tazobactam es metabolizado a un metabolito simple que carece de actividad farmacológica y antibacteriana. Tanto la Piperacilina como el Tazobactam son eliminados por vía renal por filtración glomerular y secreción tubular. La Piperacilina es excretada rápidamente como droga sin metabolizar con el 68% de la dosis administrada excretada en orina. El Tazobactam y su metabolito son eliminados primariamente por vía renal con el 80% de la dosis excretada como droga tal cual y el resto como el metabolito simple. La Piperacilina, el Tazobactam y la desacetil Piperacilina también son secretadas en la bilis.

Tanto la Piperacilina como el Tazobactam están unidos aproximadamente en un 30% a proteínas plasmáticas. La unión a la proteína, tanto de la Piperacilina como del Tazobactam, no se ve afectada por la presencia del otro compuesto. La unión del metabolito del Tazobactam a proteínas es insignificante.

La Piperacilina y Tazobactam se distribuyen ampliamente en los tejidos y fluidos corporales incluidos la mucosa intestinal, vesícula biliar, pulmón, tejidos reproductores femeninos (útero, ovario y trompas de Falopio), fluido intersticial y bilis. Las principales concentraciones tisulares alcanzan el 50% al 100% de las plasmáticas. La distribución de Piperacilina y Tazobactam en el fluido cerebroespinal es baja en sujetos con meninges no inflamadas, así como las otras penicilinas.

Tras la administración de una sola dosis de Piperacilina / Tazobactam a sujetos con insuficiencia renal, la vida media de Piperacilina y Tazobactam aumenta, con una disminución en el clearance de creatinina. Cuando el clearance de creatinina es menor a 20 ml/min, el aumento de la vida media se duplica para la Piperacilina y se cuadruplica en el caso del Tazobactam comparándolo con sujetos con función renal normal. Se recomienda un ajuste de la dosis de PIPERACILINA TAZOBACTAM PHARMAVIAL cuando el clearance de creatinina es menor a 40 ml/min. (ver POSOLOGIA).

La hemodiálisis elimina del 30 % al 40% de una dosis de Piperacilina / Tazobactam con un 5% adicional de la dosis de Tazobactam removido como su metabolito. La diálisis peritoneal remueve aproximadamente el 6% y 21% de la dosis de Piperacilina y Tazobactam, respectivamente, con una remoción de hasta el 16% de la dosis de Tazobactam como su metabolito. Para recomendaciones sobre la posología en pacientes en diálisis ver POSOLOGIA.

La vida media de Piperacilina y Tazobactam aumenta aproximadamente 25% y 18% respectivamente, en pacientes con cirrosis hepática comparada con sujetos sanos. De todos modos, esta diferencia no justifica un ajuste en la dosis de PIPERACILINA TAZOBACTAM PHARMAVIAL debido a la cirrosis.



Piperacilina Tazobactam Pharmavial 2,25
Piperacilina Tazobactam Pharmavial 4,5
Piperacilina-Tazobactam
Polvo para reconstituir uso Inyectable

TABLA 1

CONCENTRACIONES PLASMATICAS BASALES EN ADULTOS TRAS 30 MINUTOS DE INFUSION INTRAVENOSA DE PIPERACILINA /TAZOBACTAM CADA 6 HORAS

PIPERACILINA ($\mu\text{g}\cdot\text{hs}/\text{mL}$)		Concentración Plasmática ** ($\mu\text{g}/\text{ml}$) AUC**							
Dosis de Piperacilina /Tazobactam ^a	n° sujetos evaluados	30 min	1 h	2 hs	3 hs	4 hs	6 hs	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	98 (14)	141 (19)	46,6 (28)	16,4 (29)	6,9 (29)	1,4 (30)	322 (16)	

TAZOBACTAM ($\mu\text{g}\cdot\text{hs}/\text{mL}$) Concentración Plasmática ** ($\mu\text{g}/\text{ml}$) AUC**

Dosis de Piperacilina /Tazobactam ^a	n° sujetos evaluados	30 min	1 h	2 hs	3 hs	4 hs	6 hs	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 los coeficientes de variación (CV%).

a: Piperacilina y Tazobactam fueron administrados en combinación.

b: N = 4

c: N =3



Piperacilina Tazobactam Pharmavial 2,25

Piperacilina Tazobactam Pharmavial 4,5

Piperacilina-Tazobactam

Polvo para reconstituir uso Inyectable

POSOLOGIA

PIPERACILINA TAZOBACTAM PHARMAVIAL debe ser administrado por infusión intravenosa durante 30 minutos.

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

Pacientes adultos y adolescentes

La dosis habitual es de 4 g de piperacilina/0,5 g de tazobactam administrados cada 8 horas.

Para la neumonía hospitalaria y las infecciones bacterianas en pacientes neutropénicos, la dosis recomendada es de 4 g de piperacilina/0,5 g de tazobactam administrados cada 6 horas. Este régimen se podrá aplicar también para tratar pacientes con otras infecciones indicadas, cuando son particularmente graves.

La tabla siguiente resume la frecuencia de tratamiento y la dosis recomendada para los pacientes adultos y adolescentes, por indicación o enfermedad:

Frecuencia de dosis	Piperacilina 4.0g / Tazobactam 0.5g
Cada 6 horas	Neumonía grave
	Neutropenia febril con sospecha de infección bacteriana
Cada 8 horas	Infecciones complicadas del tracto urinario, incluida la pielonefritis
	Infecciones intraabdominales complicadas
	Infecciones de piel y partes blandas, incluido pie diabético

Insuficiencia Renal

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

Clearance de Creatinina (ml/min)	Posología
>40	No requiere ajuste de dosis
20-40	Dosis máxima sugerida 4g/0.5g cada 8hs
< 20	Dosis máxima sugerida 4g/0.5g cada 12hs

A los pacientes en hemodiálisis se les debe administrar una dosis adicional de 2 g/0,25 g de piperacilina/tazobactam después de cada periodo de diálisis, dado que la hemodiálisis elimina el 30%-50% de piperacilina en un plazo de 4 horas.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario el ajuste de dosis.

Pacientes de edad avanzada

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



Piperacilina Tazobactam Pharmavial 2,25 Piperacilina Tazobactam Pharmavial 4,5 Piperacilina-Tazobactam Polvo para reconstituir uso Inyectable

Posología Pediátrica (2 a 12 años)

La dosis pediátrica de PIPERACILINA TAZOBACTAM PHARMAVIAL se resume en la siguiente tabla:

Dosis por peso y frecuencia de tratamiento	Indicación
80mg de Piperacilina/10mg Tazobactam por Kg de peso cada 6 horas	Niños con neutropenia febril de etiología presumiblemente bacteriana*
100mg de Piperacilina/12.5mg Tazobactam por Kg de peso cada 8 horas	Infecciones intraabdominales complicadas*
* No exceder el máximo de 4g/0.5g por dosis a lo largo de 30 minutos	

En caso de niños con insuficiencia renal, se deberá ajustar la dosis según el aclaramiento de creatinina (ClCr):

ClCr > 50ml/min: No es necesario el ajuste de dosis

ClCr < 50ml/min: 70mg de Piperacilina / 8.75 mg de Tazobactam cada 8 hs

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

Uso en niños menores de 2 años

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Piperacilina/Tazobactam en niños de 0 a 2 años.

No hay datos disponibles de ensayos clínicos controlados.

Duración de la Terapia

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

GUÍA PARA LA RECONSTITUCIÓN Y DILUCIÓN PARA EL USO ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA NO PARA INFUSIÓN DIRECTA

La solución reconstituida debe ser transferida y posteriormente diluida para la infusión I.V.

La reconstitución se debe realizar bajo técnica aséptica adecuada. Tras la reconstitución, se debe utilizar un set de transferencia u otro dispositivo estéril para distribuir el contenido en alícuotas dentro de la solución intravenosa utilizando una técnica aséptica. Usar la totalidad del contenido del frasco de inmediato. Descartar la porción no utilizada tras las 24 horas si se lo almacena a una temperatura ambiente (20°C a 25°C), o después de las 48 horas si se lo almacena en un ambiente refrigerado (2°C a 8°C).

Reconstituir el frasco con exactamente 20 ml de un diluyente de reconstitución compatible, enumerados a continuación, a una concentración de 200 mg/ml de Piperacilina y 25 mg/ml de Tazobactam. Agitar bien hasta que se disuelva.

Diluyentes de Reconstitución Compatibles

- Cloruro de Sodio 0.9% Inyectable
- Agua Destilada Inyectable **
- Dextrosa 5%
- Solución Salina Bacteriostática / Parabenos
- Agua Bacteriostática / Parabenos

Farm. Claudia Salas
Directora Técnica - MN 17.927
Instituto Biológico Contemporáneo



Piperacilina Tazobactam Pharmavial 2,25

Piperacilina Tazobactam Pharmavial 4,5

Piperacilina-Tazobactam

Polvo para reconstituir uso Inyectable

- Solución Salina Bacteriostática / Alcohol Bencílico
- Agua Bacteriostática /Alcohol Bencílico

La solución reconstituida de PIPERACILINA TAZOBACTAM PHARMAVIAL debe ser posteriormente diluida (se recomienda un volumen de 50 ml a 150 ml por dosis) en un diluyente intravenoso compatible enumerado a continuación. Administrar por infusión durante un período de al menos 30 minutos. Durante la infusión se debería discontinuar la solución de infusión primaria.

Soluciones Diluyente Intravenosas Compatibles

- Cloruro de Sodio 0.9% Inyectable
- Agua Destilada Inyectable **
- Dextrosa 5%
- Dextran 6% en Solución Salina

** El volumen máximo recomendado por dosis de Agua Destilada es de 50 ml.

No se debe mezclar PIPERACILINA TAZOBACTAM PHARMAVIAL con otras drogas en la jeringa o frasco de infusión dado que no se ha establecido la compatibilidad. Piperacilina Tazobactam no es químicamente estable en soluciones que contengan sólo bicarbonato de sodio y soluciones que alteren significativamente el pH.

LA SOLUCION DE RINGER LACTATO NO ES COMPATIBLE CON PIPERACILINA TAZOBACTAM PHARMAVIAL.

No se debe agregar PIPERACILINA TAZOBACTAM PHARMAVIAL a productos sanguíneos o hidrolizados de albúmina.

Cuando se indica terapia concomitante con aminoglucósidos, PIPERACILINA TAZOBACTAM PHARMAVIAL y el aminoglucósido deben ser reconstituidos y administrados por separado, debido a la inactivación *in vitro* del aminoglucósido por la penicilina (ver PRECAUCIONES: Interacciones Medicamentosas).

PIPERACILINA TAZOBACTAM PHARMAVIAL puede ser utilizado en bombas ambulatorias de infusión intravenosa.

Estabilidad de PIPERACILINA TAZOBACTAM PHARMAVIAL tras la Reconstitución

PIPERACILINA TAZOBACTAM PHARMAVIAL es estable en envases plásticos y de vidrio (jeringas de plástico, tubos y bolsas I.V.) cuando se usan los diluyentes compatibles. El frasco NO debe ser congelado después de la reconstitución. Descartar las porciones no utilizadas tras 24 horas de almacenamiento a temperatura ambiente, o después de las 48 horas en un ambiente refrigerado (2°C a 8°C).

Los estudios de estabilidad en bolsas I.V. demostraron estabilidad química (potencia, pH de la solución reconstituida, y transparencia de la solución) por 24 hs. a temperatura ambiente y una semana a una temperatura refrigerada. PIPERACILINA TAZOBACTAM PHARMAVIAL no contiene conservantes. Se debe tener especial consideración en el uso de técnicas asépticas.

Se demostró una estabilidad de PIPERACILINA TAZOBACTAM PHARMAVIAL (Piperacilina y Tazobactam inyectables) por 12 horas a temperatura ambiente en las bombas ambulatorias de infusión intravenosa. Cada dosis fue reconstituida y diluida a un volumen de 37,5 ml o 25 ml. Se transfirió asépticamente una dosis diaria de solución al reservorio de medicación (bolsas I.V. o cartuchos). La reserva fue adaptada a una bomba ambulatoria preprogramada de infusión intravenosa mediante las instrucciones del fabricante. La estabilidad de PIPERACILINA TAZOBACTAM PHARMAVIAL no se ve afectada por el uso de una bomba ambulatoria de infusión intravenosa.

Se debe examinar visualmente los productos de drogas parenterales para la detección de partículas extrañas y decoloración previo a la administración, cuando la solución y el envase lo permitan.



Piperacilina Tazobactam Pharmavial 2,25

Piperacilina Tazobactam Pharmavial 4,5

Piperacilina-Tazobactam

Polvo para reconstituir uso Inyectable

CONTRAINDICACIONES

Este producto está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de PIPERACILINA TAZOBACTAM PHARMAVIAL.

Está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas agudas graves a cualquier betalactámico, incluyendo penicilinas, cefalosporinas, o inhibidores de B-lactamasa.

ADVERTENCIAS

Hipersensibilidad: Antes de indicar PIPERACILINA TAZOBACTAM PHARMAVIAL, se debe investigar sobre antecedentes de hipersensibilidad o reacciones alérgicas graves a alguno de los componentes de la fórmula, principalmente derivados betalactámicos y cefalosporínicos. Se han reportado reacciones alérgicas (anafilácticas / anafilactoides) serias y ocasionalmente fatales en pacientes en terapia con betalactámicos, incluyendo la asociación Piperacilina Tazobactam. Es probable que estas reacciones ocurran en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina o sensibilidad a múltiples alérgenos. Si aparece una reacción alérgica, se debe discontinuar el uso de PIPERACILINA TAZOBACTAM PHARMAVIAL e instituir la terapia adecuada. Las reacciones anafilácticas / anafilactoides severas (incluido el shock anafiláctico) requieren un tratamiento de emergencia con epinefrina, también se puede requerir el uso de oxígeno suplementario, reanimación con fluidos, esteroides intravenosos, y manejo de la vía aérea, incluida intubación endotraqueal.

Reacciones cutáneas graves: Piperacilina/Tazobactam puede causar reacciones cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), y pustulosis exantemática aguda generalizada. Se debe controlar estrechamente a los pacientes que desarrollen una erupción cutánea y se debe interrumpir el tratamiento con Piperacilina/Tazobactam si las lesiones progresan.

Linfocitosis hemofagocítica (LHH): Se han notificado casos de LHH en pacientes tratados con piperacilina sola o en asociación, a menudo después de un tratamiento superior a 10 días. La linfocitosis hemofagocítica es un síndrome potencialmente mortal de la activación inmunitaria patológica que se caracteriza por signos y síntomas clínicos de una inflamación sistémica excesiva (p. ej. fiebre, hepatoesplenomegalia, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, ferritina sérica elevada, citopenias y hemofagocitosis). Los pacientes que presenten manifestaciones tempranas de la activación inmunitaria patológica deben ser evaluados de inmediato. Si se establece un diagnóstico de (linfocitosis hemofagocítica) LHH, se debe suspender el tratamiento con Piperacilina/tazobactam Pharmavial.

Colitis Pseudomembranosa: Se ha informado desarrollo de colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos, incluida Piperacilina / Tazobactam. El cuadro puede variar en severidad desde leve a fatal. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea subsecuente a la administración de agentes antibacterianos. Tras establecer el diagnóstico de colitis pseudomembranosa, se deben iniciar las medidas terapéuticas adecuadas. Los casos de colitis pseudomembranosas leve generalmente responden a la discontinuación del antibiótico. En casos moderados o severos, se debe tener en cuenta el manejo de fluidos y electrolitos, suplementación proteica, y tratamiento con una droga clínicamente efectiva contra *Clostridium difficile*.

El tratamiento con piperacilina/tazobactam puede dar lugar a la aparición de microorganismos resistentes, que podrían provocar sobreinfecciones.

Alteraciones hematológicas: Se han producido manifestaciones hemorrágicas en algunos pacientes tratados con antibióticos betalactámicos. Estas reacciones se han asociado, en algunas ocasiones, a alteraciones de las pruebas de coagulación, tales como tiempo de coagulación, agregación plaquetaria y tiempo de protrombina, y son más probables en pacientes con insuficiencia renal. Si se producen manifestaciones hemorrágicas, se debe retirar el antibiótico e instaurarse un tratamiento apropiado.



Piperacilina Tazobactam Pharmavial 2,25

Piperacilina Tazobactam Pharmavial 4,5

Piperacilina-Tazobactam

Polvo para reconstituir uso Inyectable

Se puede producir leucopenia y neutropenia, especialmente durante el tratamiento prolongado; en consecuencia, se debe realizar una evaluación periódica de la función hematopoyética.

Alteraciones neurológicas: Al igual que sucede con otras penicilinas, cuando se administran dosis altas, pueden aparecer complicaciones neurológicas manifestadas por convulsiones, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

Alteraciones respiratorias: Se han descrito reacciones de broncoespasmo con el uso de Piperacilina sola o en combinación con inhibidores de betalactamasas.

Alteraciones electrolíticas: La Piperacilina puede producir hipopotasemia en pacientes con bajas reservas de potasio o en los que reciben medicamentos concomitantes que pueden disminuir las concentraciones de potasio. Es recomendable realizar determinaciones periódicas de electrolitos a estos pacientes.

Como con otras penicilinas semisintéticas, la terapia con Piperacilina ha sido asociada con una mayor incidencia de fiebre y erupción en pacientes con fibrosis quística.

PRECAUCIONES

General

Se debe tener en cuenta la posibilidad de que aparezcan organismos resistentes que causan sobreinfección. En caso de que esto ocurra, se deben tomar las medidas necesarias.

PIPERACILINA TAZOBACTAM PHARMAVIAL es una sal monosódica de Piperacilina y sal monosódica de Tazobactam y contiene un total de 2,35 mEq (54 mg) de Na⁺ por gramo de Piperacilina en el producto combinado. Esto debe ser considerado al tratar pacientes con restricción en la ingesta de sodio.

En pacientes con clearance de creatinina de 40 ml/min y pacientes en diálisis (hemodiálisis y CAPD), se debe ajustar la dosis intravenosa al grado de insuficiencia renal (ver POSOLOGIA).

Debido a su posible nefrotoxicidad, Piperacilina/Tazobactam se debe administrar con cautela en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes sometidos a hemodiálisis. Las dosis intravenosas y los intervalos de administración se deben ajustar al grado de insuficiencia de la función renal y esta debería monitorearse periódicamente.

El uso combinado de Piperacilina/Tazobactam y Vancomicina puede asociarse a un aumento de la incidencia de daño renal agudo.

Pruebas de laboratorio

Se debe evaluar periódicamente la función hematopoyética, especialmente en tratamiento prolongado (21 días).

Interacciones Medicamentosas

Aminoglucósidos: La mezcla de PIPERACILINA/TAZOBACTAM PHARMAVIAL con Aminoglucósidos *in vitro* puede resultar en una inactivación sustancial del aminoglucósido. (ver POSOLOGIA, Soluciones Diluyentes Intravenosas Compatibles).

Cuando se co-administró PIPERACILINA TAZOBACTAM con Tobramicina, el área bajo la curva, el clearance renal y la recuperación urinaria de Tobramicina disminuyeron en 11%, 32% y 38%, respectivamente. Las alteraciones en la farmacocinética de Tobramicina, cuando se administró concomitantemente con Piperacilina / Tazobactam se pueden deber a *inactivación in vivo e in vitro* de la Tobramicina en presencia de Piperacilina Tazobactam. La inactivación de aminoglucósidos en presencia de drogas penicilínicas ha sido reconocida. Se ha propuesto la formación de complejos microbiológicamente inactivos y de toxicidad desconocida. En pacientes con insuficiencia renal severa (ej. pacientes en hemodiálisis crónica), la farmacocinética de Tobramicina se encuentra significativamente alterada cuando la Tobramicina es administrada con Piperacilina. Se desconoce la alteración de la farmacocinética de la Tobramicina y la



Piperacilina Tazobactam Pharmavial 2,25

Piperacilina Tazobactam Pharmavial 4,5

Piperacilina-Tazobactam

Polvo para reconstituir uso Inyectable

potencial toxicidad del complejo penicilina-aminoglucósido en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada cuando se administra un aminoglucósido en combinación con Piperacilina/ Tazobactam.

Probenecid: Probenecid administrado concomitantemente con PIPERACILINA TAZOBACTAM PHARMAVIAL prolonga la vida media de Piperacilina en un 21% y de Tazobactam en el 71%.

Vancomicina: No se observaron interacciones farmacocinéticas entre PIPERACILINA/TAZOBACTAM PHARMAVIAL y Vancomicina.

Se ha detectado una mayor incidencia de deterioro agudo de la función renal en pacientes tratados concomitantemente con Piperacilina/Tazobactam y Vancomicina, comparado con pacientes con monoterapia con Vancomicina. Según algunos estudios esta interacción parece dependiente de la dosis de Vancomicina.

Anticoagulantes: Los parámetros de coagulación deben ser evaluados con mayor frecuencia y monitoreados regularmente durante la administración simultánea de altas dosis de heparina, anticoagulantes orales, u otras drogas que puedan afectar el sistema de coagulación o la función plaquetaria.

Relajantes musculares no despolarizantes: El uso concomitante de Piperacilina y Vecuronio se ha relacionado con una prolongación en el bloqueo neuromuscular por Vecuronio. Debido a la similitud en el mecanismo de acción, se espera que el bloqueo neuromuscular producido por cualquier relajante muscular no-despolarizante, se pueda prolongar en presencia de Piperacilina.

Metotrexato: La administración conjunta de Metotrexato y Piperacilina puede reducir el clearance de Metotrexato por un mecanismo competitivo de secreción renal. No ha sido evaluado el impacto de Tazobactam en la eliminación de Metotrexato. Se deben monitorear frecuentemente la concentración sérica de Metotrexato, así como signos y síntomas de toxicidad por esta droga.

Interacciones con ensayos de Laboratorio: Como con otras penicilinas, los métodos no enzimáticos de medición de la glucosuria pueden producir resultados falsos positivos. En consecuencia, durante el tratamiento con Piperacilina/Tazobactam se requieren métodos enzimáticos de medición de la glucosuria.

Diversos métodos químicos de determinación de la proteinuria pueden dar lugar a resultados falsos positivos. La determinación de la proteinuria con tiras reactivas no se ve afectada.

La prueba de Coombs directa podría ser positiva.

Las pruebas de enzimoimmunoanálisis (EIA) de *Platelia Aspergillus* de los laboratorios Bio-Rad podrían dar lugar a resultados falsos positivos en los pacientes tratados con Piperacilina/Tazobactam.

Los resultados positivos de los métodos que se han enumerado en pacientes tratados con Piperacilina/Tazobactam deben confirmarse con otros métodos diagnósticos.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Daño en la Fertilidad

Los datos preclínicos no revelan riesgos especiales en humanos según estudios convencionales de toxicidad de dosis repetidas y genotoxicidad. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con Piperacilina/Tazobactam.

Embarazo

Embarazo Categoría B

Se han detectado alteraciones fetales en animales, con el uso de dosis tóxicas maternas. Un estudio de fertilidad y de reproducción general tras la administración intraperitoneal de Tazobactam o la combinación Piperacilina/Tazobactam en ratas, reportó una disminución en el tamaño de la camada y un aumento de los fetos con retraso de osificación y variaciones de las costillas, junto con aparición de toxicidad materna. La fertilidad de la generación F1 y el desarrollo embrionario de la generación F2 no se alteraron.



Piperacilina Tazobactam Pharmavial 2,25

Piperacilina Tazobactam Pharmavial 4,5

Piperacilina-Tazobactam

Polvo para reconstituir uso Inyectable

Un estudio de teratogenicidad en ratas y ratones, tras la administración intravenosa de Tazobactam o la combinación Piperacilina/Tazobactam, mostró una ligera reducción en el peso fetal a dosis maternas tóxicas, pero no mostró efectos teratogénos.

El desarrollo peri/postnatal se vio alterado (disminución del peso fetal, aumento de la mortalidad de las crías, aumento de nacidos muertos) junto con aparición de toxicidad materna tras la administración intraperitoneal de Tazobactam o la combinación Piperacilina/Tazobactam en la rata

Se han realizado estudios de reproducción en ratas y no han revelado evidencia de disminución en la fertilidad debida a la administración Piperacilina / Tazobactam en dosis similares al máximo recomendado como dosis diaria en humanos por área de superficie corporal (mg/m²). Se realizaron ensayos de teratología en ratones y ratas y no revelaron evidencia de daño fetal debido a la administración de Piperacilina / Tazobactam en dosis de 1-2 veces y 2-3 veces la dosis recomendada en humanos para Piperacilina y Tazobactam, respectivamente, basado en área de superficie corporal (mg/m²). La Piperacilina y Tazobactam atraviesan la placenta en humanos.

Dado que los estudios de reproducción en animales no son siempre predictivos de la respuesta en humanos, sólo se debe usar esta droga durante el embarazo si los beneficios esperados superan los posibles riesgos para la mujer y producto de la concepción.

Lactancia

La Piperacilina es excretada en bajas concentraciones en la leche humana. Las concentraciones de Tazobactam en la leche humana no han sido estudiadas. Ocasionalmente se han reportado alteración de la flora intestinal con diarrea o candidiasis oral en lactantes de madres que recibieron penicilinas, pero estos efectos no han sido adecuadamente estudiados. Solamente se debe tratar a las mujeres en periodo de lactancia si los beneficios esperados superan los posibles riesgos para la mujer y para el niño.

Uso en niños menores de 2 años

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Piperacilina/Tazobactam en niños de 0 a 2 años.

No hay datos disponibles de ensayos clínicos controlados.

Uso Geriátrico

Los pacientes mayores de 65 años no presentan un riesgo aumentado de desarrollar efectos adversos a causa de la edad. De todos modos, se debe ajustar la, posología en caso de presentar insuficiencia renal (ver POSOLOGIA).

En general, la elección de la dosis para un paciente geriátrico debe ser cuidadosa, usualmente comenzando por la dosis mínima, considerando una mayor incidencia de disfunción hepática, renal o cardíaca, y de una patología concomitante o tratamiento farmacológico.

PIPERACILINA TAZOBACTAM PHARMAV1AL contiene 54 mg (2,35 mEq) de sodio por gramo de Piperacilina en el producto combinado. En las dosis recomendadas usualmente, los pacientes recibirían entre 648 y 864 mg/día (28,2 y 37,6 mEq) de sodio. La población geriátrica puede responder con alteraciones en la natriuresis a la ingesta de sodio. Esto puede ser clínicamente importante con relación a enfermedades tales como insuficiencia cardíaca congestiva.

Se sabe que esta droga es principalmente excretada por el riñón, y el riesgo de reacciones tóxicas a esta droga puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Dado que los pacientes geriátricos son más propensos a poseer una disminución en la función renal, se debe tener cuidado en la selección de la dosis, y sería útil monitorear la función renal.



Piperacilina Tazobactam Pharmavial 2,25

Piperacilina Tazobactam Pharmavial 4,5

Piperacilina-Tazobactam

Polvo para reconstituir uso Inyectable

REACCIONES ADVERSAS

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia (que afecta a 1 de cada 10 pacientes) es diarrea.

Entre las reacciones adversas más graves, la colitis pseudomembranosa y necrólisis epidérmica tóxica afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes. Las frecuencias de pancitopenia, shock anafiláctico y síndrome de Stevens-Johnson no pueden estimarse a partir de los datos disponibles actualmente.

A continuación, se enumeran las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas y término preferido de MedDRA. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia, según el siguiente criterio, Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Frecuencia desconocida (La frecuencia no ha podido calcularse con los datos disponibles)

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Infección por cándida*

Raras: Colitis pseudomembranosa

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: trombocitopenia, anemia*

Poco frecuentes: leucopenia

Raras: agranulocitosis

Frecuencia desconocida: pancitopenia *, neutropenia, anemia hemolítica*, eosinofilia*, trombocitosis*

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia desconocida: shock anafilactoide*, shock anafiláctico*, reacción anafilactoide*, reacción anafiláctica*, hipersensibilidad*

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: hipopotasemia

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: insomnio

Frecuencia desconocida: delirio

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefalea

Poco frecuentes: convulsiones*

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: hipotensión, flebitis, tromboflebitis, rubefacción.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: epistaxis

Frecuencia desconocida: neumonía eosinofílica.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: diarrea

Frecuentes: dolor abdominal, vómitos, náuseas estreñimiento, dispepsia

Raras: estomatitis

Trastornos hepato biliares

Frecuencia desconocida: hepatitis *, ictericia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: erupción cutánea, prurito

Poco frecuentes: eritema multiforme*, urticaria, erupción maculopapular*

Raras: necrólisis epidérmica tóxica*



Piperacilina Tazobactam Pharmavial 2,25

Piperacilina Tazobactam Pharmavial 4,5

Piperacilina-Tazobactam

Polvo para reconstituir uso Inyectable

Frecuencia desconocida: síndrome de Stevens-Johnson*, dermatitis exfoliativa, reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)*, pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)*, dermatitis bullosa, púrpura

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: artralgia, mialgia

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia desconocida: insuficiencia renal, nefritis tubulointersticial*

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: fiebre, reacción en el lugar de inyección

Poco frecuentes: escalofríos

Exploraciones complementarias

Frecuentes: aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, disminución de las proteínas totales, disminución de la albúmina en sangre, prueba de Coombs directa positiva, aumento de la creatinina en sangre, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la urea en sangre, prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada

Poco frecuentes: disminución de glucosa en sangre, aumento de la bilirrubina en sangre, prolongación del tiempo de protrombina

Frecuencia desconocida: prolongación del tiempo de hemorragia, aumento de la gamma glutamiltransferasa

* Reacciones adversas identificadas durante la post-comercialización.

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

SOBREDOSIS

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: 011-4821-6666

Hospital A. Posadas: 011-4654-6648

Se informaron casos de sobredosis con Piperacilina/Tazobactam. En la mayoría de los casos se observó náuseas, vómitos y diarrea, que también se manifestaron con las dosis recomendadas usuales. Los pacientes pueden experimentar excitabilidad neuromuscular o convulsiones si se les administran dosis mayores de las recomendadas por vía intravenosa (particularmente en presencia de insuficiencia renal). El tratamiento debe ser de soporte y sintomático de acuerdo con la presentación clínica del paciente. Las concentraciones excesivas de Piperacilina como Tazobactam pueden ser reducidas con hemodiálisis. Siguiendo una dosis simple de 3,375 g de Piperacilina / Tazobactam, el porcentaje de Piperacilina y Tazobactam removidos por hemodiálisis fue de aproximadamente 31% y 39% respectivamente (ver Farmacocinética).

CONSERVACION

Mantener a menos de 30°C.

PRESENTACION

Las unidades de venta contendrán 10, 25, 50 y 100 frascos ampolla para uso hospitalario exclusivo.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA

Farm. Claudia Salas
Directora Técnica - MN 17.927
Instituto Biológico Contemporáneo



Piperacilina Tazobactam Pharmavial 2,25
Piperacilina Tazobactam Pharmavial 4,5
Piperacilina-Tazobactam
Polvo para reconstituir uso Inyectable

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N° 52.358

Directora Técnica: Farm. Claudia Salas - M.N.: 17.927

Elaborado en Instituto Biológico Contemporáneo S.A.

Gral. Martín Rodríguez 4085, Ituzaingó, Provincia de Buenos Aires.

Fecha última revisión: 09/2023

Piperacilina Tazobactam Pharmavial 2,25

Piperacilina Tazobactam Pharmavial 4,5

Piperacilina -Tazobactam

Polvo para reconstituir uso inyectable Administración Intravenosa

No para infusión directa

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada



Farm. Claudia Salas
Directora Técnica - MN 17.927
Instituto Biológico Contemporáneo



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-40055851 prospectos

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.10 08:10:14 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.10 08:10:14 -03:00