



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-54820199-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-54820199-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS VEINFAR ICSA solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada PIPERACILINA TAZOBACTAM LARJAN / PIPERACILINA COMO SAL SODICA - TAZOBACTAM COMO SAL SODICA, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO ESTERIL PARA INYECTABLE / PIPERACILINA COMO SAL SODICA 2 g – 4 g / TAZOBACTAM COMO SAL SODICA 0,25 g – 0,5 g; aprobada por Certificado N° 54.803.

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

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS VEINFAR ICSA propietaria de la Especialidad

Medicinal denominada PIPERACILINA TAZOBACTAM LARJAN / PIPERACILINA COMO SAL SODICA - TAZOBACTAM COMO SAL SODICA, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO ESTERIL PARA INYECTABLE / PIPERACILINA COMO SAL SODICA 2 g – 4 g / TAZOBACTAM COMO SAL SODICA 0,25 g – 0,5 g; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-67350027-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 54.803, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2021-54820199-APN-DGA#ANMAT

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.08.19 09:53:21 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.08.19 09:53:23 -03:00

PROSPECTO

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

PIPERACILINA TAZOBACTAM LARJAN

Piperacilina/Tazobactam 4.0 g/0.500 g

Piperacilina/Tazobactam 2.0 g/0.250 g

Polvo Estéril Inyectable I.V.

FÓRMULA:

Cada frasco ampolla de 4.500 g contiene:

PIPERACILINA (como sal Sódica).....4.0 g
TAZOBACTAM (como sal Sódica).....0.500 g

Cada frasco ampolla de 2.250 g contiene:

PIPERACILINA (como sal Sódica).....2.0 g
TAZOBACTAM (como sal Sódica).....0.250 g

DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL (DCI):

Piperacilina y Tazobactam. Código ATC J01CR05

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Asociación antibiótica bactericida de amplio espectro de actividad. Restablece el espectro de acción de la Piperacilina por efecto del Tazobactam, alcanzando muy buenas concentraciones tisulares. Todos los anaerobios Gram – positivos y Gram – negativos son susceptibles a la combinación de Piperacilina y Tazobactam. El Tazobactam inhibe a las Betalactamasas transmitidas por plásmidos, siendo menos activo contra las Betalactamasas cromosómicas inducibles por Enterobacteriaceae.

INDICACIONES:

La sensibilidad de los gérmenes a los antibióticos es un aspecto dinámico y puede sufrir variaciones dependiendo del tipo de microorganismo, del sitio de inicio de la infección (hospitalaria o de la comunidad) y del patrón de usos y costumbres del fármaco analizado.

Por lo tanto, se recomienda verificar los perfiles de sensibilidad local y las recomendaciones nacionales e internacionales actualizadas de tratamiento antimicrobiano antes de prescribir Piperacilina/Tazobactam. El análisis de sensibilidad más pertinente es el provisto por el laboratorio institucional de bacteriología ya que refleja con mayor certeza la situación epidemiológica del lugar en el que se realiza la prescripción; o bien, como alternativa, análisis locales, regionales o nacionales, tales como los obtenidos a través de la "Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos WHONET Argentina".

(Red WHONET: <http://antimicrobianos.com.ar/category/resistencia/whonet/#>)

Las recomendaciones de tratamiento antimicrobiano son habitualmente generadas por los Servicios de Infectología, los Comités de Control de Infecciones Institucionales o Sociedades Científicas reconocidas.

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

Adultos y adolescentes:

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

IF-2021-55776565-APN-DGA#ANMAT

ROMÁN LOPEZ
DIRECTORA TÉCNICA
M. N. 14979
LABORATORIO

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

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

Niños de 2 a 12 años de edad:

- Infecciones intra-abdominales complicadas.

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

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Mecanismo de acción:

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

Tazobactam, un Beta-Lactámico relacionado estructuralmente con las penicilinas, es un inhibidor de numerosas Betalactamasas, que con frecuencia producen resistencia a las Penicilinas y a las Cefalosporinas, pero no inhibe las enzimas AmpC o metalo Betalactamasas. Tazobactam amplía el espectro antibiótico de Piperacilina, de forma que incluye numerosas bacterias productoras de Betalactamasas que han adquirido resistencia a Piperacilina sola.

Relación farmacocinética / farmacodinámica:

El tiempo en el que se sobrepasan los valores de concentración mínima inhibitoria ($T > CMI$) se considera el principal determinante farmacodinámico de la eficacia de Piperacilina.

Mecanismo de resistencia:

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

- Inactivación del componente Piperacilina por aquellas Betalactamasas que no son inhibidas por el Tazobactam: Betalactamasas de las clases moleculares B, C y D. Además, el Tazobactam no confiere protección contra las Betalactamasas 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 multiresistencia, podrían causar o contribuir a producir la resistencia bacteriana a Piperacilina/Tazobactam, especialmente en bacterias Gram – negativas.

Puntos de corte:

Puntos de corte clínicos de la CMI según el EUCAST para Piperacilina/Tazobactam (02-12-2009).

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

1) Para ensayos de sensibilidad, la concentración de Tazobactam se fija en 4 mg/L.

2) Los puntos de corte se basan en las dosis de tratamiento elevadas (con o sin Tazobactam, 4 g x 4).

3) Para ensayos de sensibilidad, la concentración del inhibidor de Betalactamasas es de 4 mg/L.

4) Los puntos de corte aplican a las dosis de 4 g x 3 de Piperacilina/Tazobactam.

Sensibilidad:

IF-2021-55776565-APN-DGA#ANMAT

SOMINIA LOPEL
INGENIERA EN ELECTRONICA
C.I. 14099
C.A. SOMINIA LOPEL

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar para determinadas especies a lo largo del tiempo y según el área geográfica, por lo que es deseable disponer de información local sobre resistencia, especialmente para el tratamiento de infecciones graves. Se debe solicitar asesoramiento a los expertos, según se precise, en caso de que la prevalencia local de la resistencia sea de tal magnitud que resulte cuestionable la utilidad del agente en, al menos, ciertos tipos de infecciones.

Grupos de especies de interés en función de la sensibilidad a Piperacilina/Tazobactam
ESPECIES FRECUENTEMENTE SENSIBLES
<u>Microorganismos aerobios Gram – positivos:</u> Enterococcus faecalis Listeria monocytogenes Staphylococcus aureus, sensibles a la Meticilina ^E Staphylococcus species., negativos a la coagulasa, sensibles a la Meticilina Streptococcus pyogenes Streptococci del grupo B <u>Microorganismos aerobios Gram – negativos:</u> Citrobacter koseri Haemophilus influenzae Moraxella catarrhalis Proteus mirabilis <u>Microorganismos anaerobios Gram – positivos:</u> Clostridium species Eubacterium species Peptostreptococcus species <u>Microorganismos anaerobios Gram – negativos:</u> Bacteroides fragilis, grupo Fusobacterium species Porphyromonas species Prevotella species
ESPECIES EN LAS QUE LA RESISTENCIA ADQUIRIDA PUEDE SER UN PROBLEMA
<u>Microorganismos aerobios Gram – positivos:</u> Enterococcus faecium ^{S,+} Streptococcus pneumoniae Streptococcus viridans, grupo <u>Microorganismos aerobios Gram – negativos:</u> Acinetobacter baumannii ^S Burkholderia cepacia Citrobacter freundii Enterobacter species Escherichia coli Klebsiella pneumoniae Morganella morganii Proteus vulgaris Providencia ssp Pseudomonas aeruginosa Serratia species
MICROORGANISMOS CON RESISTENCIA INHERENTE
<u>Microorganismos aerobios Gram – positivos:</u> Corynebacterium jeikeium <u>Microorganismos aerobios Gram – negativos:</u> Legionella species Stenotrophomonas maltophilia ^{+,S}
OTROS MICROORGANISMOS
Mycoplasma pneumoniae

II-2021-55776565-APN-DGA#ANMAT

ROMINA LOPEZ
 DIRECTORA TÉCNICA
 M. I. S. 24059
 2021/11/15

*Especies que muestran una sensibilidad intermedia natural

*Especies en las que se han observado tasas de resistencia elevadas (más del 50%) en una o más áreas/países/regiones de la Unión Europea

*Todos los *Stafilococos* meticilin-resistentes son resistentes a Piperacilina/Tazobactam

FARMACOCINÉTICA:

Absorción:

Las concentraciones máximas de Piperacilina y Tazobactam tras la administración de 4.0 g/0.500 g a lo largo de 30 minutos mediante perfusión intravenosa son de 298 µg/mL y 34 µg/mL, respectivamente.

Distribución:

Tanto Piperacilina como Tazobactam se unen a las proteínas plasmáticas en aproximadamente un 30%.

La unión a las proteínas de Piperacilina y Tazobactam no se ve afectada por la presencia del otro compuesto.

La unión a las proteínas del metabolito del Tazobactam es insignificante.

Piperacilina/Tazobactam se distribuye ampliamente en los tejidos y líquidos corporales, lo que incluye la mucosa intestinal, la vesícula biliar, el pulmón, la bilis y el hueso. Las concentraciones tisulares medias corresponden generalmente al 50% - 100% de las plasmáticas. Como en el caso de otras Penicilinas, la distribución en el líquido cefalorraquídeo es escasa en las personas sin inflamación de las meninges.

Biotransformación:

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

Eliminación:

Piperacilina y Tazobactam se eliminan a través del riñón mediante filtración glomerular y secreción tubular. Piperacilina se excreta rápidamente sin modificar, apareciendo en la orina el 68% de la dosis administrada. Tazobactam y su metabolito se eliminan principalmente por excreción renal: el 80% de la dosis aparece en forma de fármaco sin modificar y el resto en forma del metabolito único. Piperacilina, Tazobactam y desetilpiperacilina también se eliminan por la bilis. Tras la administración de dosis únicas o repetidas de Piperacilina/Tazobactam a sujetos sanos, la semivida plasmática de Piperacilina y Tazobactam se halló comprendida entre 0.7 y 1.2 horas, sin que se viera afectada por la dosis o por la duración de la perfusión. Las semividas de eliminación de Piperacilina y Tazobactam aumentan con la disminución de aclaramiento renal.

No se producen cambios significativos de la farmacocinética de Piperacilina debidos a Tazobactam. Piperacilina parece reducir ligeramente el aclaramiento de Tazobactam.

Poblaciones especiales:

La semivida de Piperacilina y Tazobactam aumenta en aproximadamente un 25% y un 18%, respectivamente, en pacientes con cirrosis hepática en comparación con sujetos sanos.

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

Población pediátrica:

En un análisis de farmacocinética poblacional, el aclaramiento estimado en pacientes con una edad entre 9 meses y 12 años fue comparable al de los adultos, con un valor poblacional medio (error estándar) de 5.64 (0.34) mL/min/kg. El aclaramiento de Piperacilina estimado es del 80% de este valor en pacientes pediátricos de 2 - 9 meses de edad. El valor poblacional medio (error estándar) del volumen de distribución de Piperacilina es de 0.243 (0.011) L/kg y es independiente de la edad.

Pacientes de edad avanzada:

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

Raza:

IF-2021-55776565-APN-DGA#ANMAT

No se observaron diferencias en la farmacocinética de Piperacilina y Tazobactam entre los voluntarios sanos asiáticos (n = 9) y los de raza blanca (n = 9) que recibieron dosis únicas de 4 g/0.500 g.

Datos preclínicos sobre seguridad:

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

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

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

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Posología:

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

Pacientes adultos y adolescentes:

Infecciones:

La dosis habitual es de 4.0 g de Piperacilina/0.500 g de Tazobactam administrados cada 8 horas.

Para la neumonía hospitalaria y las infecciones bacterianas en pacientes neutropénicos, la dosis recomendada es de 4.0 g de Piperacilina/0.500 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 tratamiento	Piperacilina/Tazobactam 4.0 g/0.500 g
Cada 6 horas	Neumonía grave
	Adultos neutropénicos con fiebre que se sospecha que se debe a una infección bacteriana
Cada 8 horas	Infecciones complicadas del tracto urinario (incluida la pielonefritis)
	Infecciones intra-abdominales complicadas
	Infecciones de la piel y los tejidos blandos (incluidas las infecciones del pie diabético)

Insuficiencia renal:

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

Aclaramiento de creatinina (mL/min)	Piperacilina/Tazobactam (dosis recomendada)
> 40	No es necesario ajustar la dosis
20 - 40	Dosis máxima sugerida: 4.0 g/0.500 g cada 8 horas
< 20	Dosis máxima sugerida: 4.0 g/0.500 g cada 12 horas

A los pacientes en hemodiálisis se les debe administrar una dosis adicional de 2.0 g/0.250 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.

IF-2021-55776565-APN-DGA#ANMAT

Insuficiencia hepática:

No es necesario el ajuste de dosis.

Dosis en pacientes de edad avanzada:

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

Población pediátrica:

(2 - 12 años de edad) Infecciones:

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

Dosis por peso y frecuencia de tratamiento	Indicación/Enfermedad
80 mg de Piperacilina/10 mg de Tazobactam por kg de peso corporal/cada 6 horas	Niños neutropénicos con fiebre que se sospecha que se debe a infecciones bacterianas*
100 mg de Piperacilina/12.5 mg de Tazobactam por kg de peso corporal/cada 8 horas	Infecciones intra-abdominales complicadas*

*No exceder el máximo de 4.0 g/0.500 g por dosis a lo largo de 30 minutos.

Insuficiencia renal:

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

Aclaramiento de creatinina (mL/min)	Piperacilina/Tazobactam (dosis recomendada)
> 50	No es necesario ajustar la dosis
≤ 50	70 mg de Piperacilina/8.75 mg de Tazobactam/kg cada 8 horas

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

Uso en niños menores de 2 años:

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

No hay datos disponibles de ensayos clínicos controlados.

Duración del tratamiento:

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

Vía de administración:

Piperacilina/Tazobactam 2.0 g/0.250 g se administra por perfusión intravenosa (a lo largo de 30 minutos).

Piperacilina/Tazobactam 4.0 g/0.500 g se administra por perfusión intravenosa (a lo largo de 30 minutos).

ADMINISTRACIÓN ENDOVENOSA:

Preparación de la solución:

Cada frasco ampolla de Piperacilina Tazobactam Larjan 4.0 g/0.500 g o Piperacilina Tazobactam Larjan 2.0 g/0.250 g se reconstituye con 5 mL por cada gramo de Piperacilina, utilizando suero fisiológico o Agua para inyectables.

Agitar bien hasta su completa disolución.

El frasco-ampolla monodosis deberá emplearse inmediatamente de reconstituido.

Deberá descartarse la solución sobrante después de 24 horas si fue mantenida a temperatura ambiente (15°C – 30°C) o después de 48 horas si fue mantenida en heladera (2°C – 8°C). La solución reconstituida deberá ser luego diluida (volumen recomendado de 50 mL a 150 mL por dosis) en alguna de las siguientes soluciones.

IF-2021-55776565-APN-DGA#ANMAT

TRABAJA LO QUE
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACIA
FARMACIA

Soluciones diluyentes endovenosas compatibles:

- Cloruro de Sodio 0.9% para inyección.
- Agua estéril para inyección (volumen máximo recomendado: 50 mL/dosis).
- Dextrosa al 5%.
- Dextran 6% en solución salina.
- Cloruro de Potasio 40 mEq.
- Solución Salina/Parabenos, bacteriostática.
- Solución Agua/Parabenos, bacteriostática.
- Solución Salina/Alcohol Bencílico, bacteriostática.
- Solución Agua/Alcohol Bencílico, bacteriostática.

Incompatibilidades:

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

Estabilidad de la solución reconstituida:

Después de reconstituida en la forma indicada, la solución para uso intravenoso es estable por 24 horas, a temperatura ambiente (15°C – 30°C) y hasta 48 horas en heladera (2°C – 8°C). Conservada en vidrio o plástico (Jeringas plásticas, bolsas de infusión intravenosa y tubuladuras).

En caso de uso con bomba ambulatoria, la solución se mantiene estable durante 12 horas a temperatura ambiente.

Piperacilina/Tazobactam no contiene conservantes. Por lo tanto, deberán emplearse técnicas asépticas adecuadas en su preparación para inyección,

Deben desecharse las soluciones sobrantes, que no se han usado.

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.

En la tabla siguiente, se enumeran las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas y término preferido de MedDRA. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clase de órganos y sistema	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		Sobreinfección por <i>Candida</i> *			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia, anemia*, prueba de Coombs directa positiva, tiempo prolongado de tromboplastina	Leucopenia, tiempo de protrombina prolongado	Agranulocitosis, epistaxis	pancitopenia*, neutropenia, púrpura, tiempo de hemorragia prolongado, anemia

		parcialmente activada			hemolítica, eosinofilia*, trombocitosis
Trastornos del sistema inmunológico					Shock anafilactoide*, shock anafiláctico*, reacción anafilactoide*, reacción anafiláctica*, hipersensibilidad *
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipoalbuminemia , disminución de las proteínas totales en la sangre	Hipopotase_ mia, hipogluce_ mia		
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, insomnio			
Trastornos vasculares			Hipotensión, tromboflebi_ tis, flebitis, rubefacción		
Trastornos gastrointestina_ les	Diarrea	Dolor abdominal, vómitos, náuseas, estreñimiento, dispepsia		Colitis pseudomem_ branosa, estomatitis	
Trastornos hepatobiliares		Aumento de la Alanina_ aminotransferasa, aumento de la Aspartatoamino_ tranferasa, Aumento de la Fosfatasa alcalina en la sangre	Aumento de la Bilirrubina en la sangre		Hepatitis, ictericia, aumento de la Gammaglutamil_ transferasa
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Urticaria, prurito	Eritema multiforme, urticaria, erupción maculopa_ pular	Necrólisis epidérmica tóxica, necrólisis	Síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis ampollosa, reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)*, pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)*
Trastornos musculoesquelé ticos y del			Artralgia, mialgia		

tejido conjuntivo					
Trastornos renales y urinarios		Aumento de la creatinina en la sangre, aumento de la urea en la sangre			Insuficiencia renal, nefritis tubulointersticial
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fiebre, reacción en el lugar de inyección	Escalofríos		

* Reacciones adversas identificadas 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.

ADVERTENCIAS:

La selección de Piperacilina/Tazobactam para el tratamiento de un paciente individual debe tener en cuenta la conveniencia de utilizar una Penicilina semisintética de amplio espectro, basándose en factores como la severidad de la infección y la prevalencia de la resistencia a otros agentes antibacterianos adecuados.

Antes de iniciar el tratamiento con Piperacilina/Tazobactam, se debe efectuar una cuidadosa investigación sobre reacciones previas de hipersensibilidad a las Penicilinas, otros Betalactámicos (por ejemplo, Cefalosporinas, Monobactámicos o Carbapenémicos) y otros alérgenos. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (reacciones anafilácticas/anafilactoides [incluido el shock]) en pacientes en tratamiento con Penicilinas, lo que incluye Piperacilina/Tazobactam. Estas reacciones tienen más probabilidades de aparecer en personas con antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos. Las reacciones graves de hipersensibilidad precisan la suspensión del antibiótico y pueden requerir la administración de Epinefrina y otras medidas de urgencia.

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

La colitis pseudomembranosa inducida por antibióticos se puede manifestar por una diarrea grave y persistente, que puede resultar potencialmente mortal. La aparición de los síntomas de colitis pseudomembranosa se puede producir durante o después del tratamiento antibacteriano. En estos casos se debe interrumpir Piperacilina/Tazobactam.

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

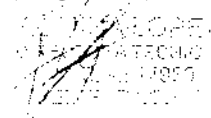
Se han producido manifestaciones hemorrágicas en algunos pacientes tratados con antibióticos Betalactámicos. Estas reacciones se han asociado, en algunas ocasiones, a alteraciones de las pruebas de coagulación, tales como tiempo de coagulación, agregación plaquetaria y tiempo de protrombina, y son más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

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

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

PRECAUCIONES:

IF-2021-55776565-APN-DGA#ANMAT



Cada vial de Piperacilina/Tazobactam 2.0 g/0.250 g contiene 4.72 mmol (109 mg) de Sodio y cada vial o frasco de Piperacilina/Tazobactam 4.0 g/0.500 g contiene 9.44 mmol (217 mg) de Sodio, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en Sodio.

Se puede producir hipopotasemia en pacientes con bajas reservas de Potasio o en los que reciben medicamentos concomitantes que pueden disminuir las concentraciones de Potasio; sería recomendable realizar determinaciones periódicas de electrolitos a estos pacientes.

Insuficiencia renal:

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

En un análisis secundario en el que se utilizó información de un ensayo aleatorio con un gran número de pacientes, multicéntrico, y controlado, cuando se examinó la tasa de filtración glomerular (GFR) después de la administración de antibióticos de uso frecuente en pacientes en estado crítico, el uso de Piperacilina/Tazobactam se asoció con una tasa más baja de mejora de GFR reversible en comparación con otros antibióticos. Este análisis secundario concluyó que Piperacilina/Tazobactam era la causa de recuperación renal tardía en estos pacientes.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Relajantes musculares no despolarizantes:

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

Anticoagulantes orales:

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

Metotrexato:

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

Probenecid:

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

Aminoglucósidos:

Piperacilina, bien sola o con Tazobactam, no alteró significativamente la farmacocinética de la Tobramicina en sujetos con una función renal normal y en aquellos con insuficiencia renal leve o moderada. La farmacocinética de Piperacilina, Tazobactam y el metabolito M1 tampoco se vio alterada significativamente por la administración de Tobramicina.

Se ha demostrado la inactivación de Tobramicina y Gentamicina por Piperacilina en pacientes con insuficiencia renal grave.

Vancomicina:

No se han observado interacciones farmacocinéticas entre Piperacilina/Tazobactam y Vancomicina.

Sin embargo, un número limitado de estudios retrospectivos han detectado una mayor incidencia de insuficiencia renal aguda en pacientes a los que se ha administrado de forma concomitante Piperacilina/Tazobactam y Vancomicina en comparación con Vancomicina sola.

Efectos sobre las pruebas de laboratorio:

Como con otras Penicilinas, los métodos no enzimáticos de medición de la Glucosuria pueden producir resultados falsos positivos. En consecuencia, durante el tratamiento con Piperacilina/Tazobactam se requieren métodos enzimáticos de medición de la Glucosuria.

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. Se han notificado reacciones cruzadas entre polisacáridos y polifuranos no provenientes de Aspergillus y la prueba de EIA de Platelia Aspergillus de los laboratorios Bio-Rad.

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

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo:

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de Piperacilina/Tazobactam en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, pero no teratogenicidad, con dosis tóxicas para la madre.

Piperacilina y Tazobactam atraviesan la placenta. Piperacilina/Tazobactam sólo se deben utilizar durante el embarazo si está claramente indicado, p.e: si los beneficios esperados superan los posibles riesgos para la mujer embarazada y para el feto.

Lactancia:

Piperacilina se excreta en bajas concentraciones en la leche materna; no se han estudiado las concentraciones de Tazobactam en la leche materna. Solamente se debe tratar a las mujeres en periodo de lactancia si los beneficios esperados superan los posibles riesgos para la mujer y para el niño.

Fertilidad:

Un estudio de fertilidad realizado en ratas no mostró ningún efecto sobre la fertilidad y el apareamiento tras la administración intraperitoneal de Tazobactam o de la combinación Piperacilina/Tazobactam.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

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

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a los principios activos, a cualquier otro antibacteriano Penicilínico o a alguno de los excipientes.

Antecedentes de reacciones alérgicas agudas graves a cualquier otro principio activo Betalactámico (por ejemplo, Cefalosporinas, Monobactámicos o Carbapenémicos).

SOBREDOSIFICACIÓN:

Síntomas:

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

Tratamiento:

En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con Piperacilina/Tazobactam. No se conoce ningún antídoto específico.

Se deberá administrar el tratamiento de soporte y sintomático acorde con el estado clínico del paciente. Las concentraciones excesivas de Piperacilina o Tazobactam en la sangre se pueden reducir mediante hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Centros de Referencia Toxicológica

Centros de Intoxicaciones

Atención especializada para niños:

Teléfonos en Ciudad Autónoma de Buenos Aires:

Marque (011) si reside en el interior del país

4962-2247 ó 4962-6666

IF-2021-55776565-APN-DGA#ANMAT

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez
Sánchez de Bustamante 1399 Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Atención especializada para adultos:
Marque (011) si reside en el interior del país
4801-5555 Hospital Fernández
Cerviño 3356 Ciudad Autónoma de Buenos Aires
4654-6648 / 4658-7777 Hospital Posadas
Av. Marconi y Pte. Illia – El Palomar – Provincia de Buenos Aires

PRESENTACIONES:

Piperacilina Tazobactam Larjan 2.250 g
Envases con 1 vial para administración vía I.V.
Envases con 50 y 100 viales para administración vía I.V. de uso hospitalario exclusivo.

Piperacilina Tazobactam Larjan 4.500 g
Envases con 1 vial para administración vía I.V.
Envases con 50 y 100 viales para administración vía I.V. de uso hospitalario exclusivo.

CONSERVACIÓN:

Mantener entre 15°C y 30°C. Proteger de la luz.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
Certificado N° 54.803

Fecha de última revisión: 08/2021.

Elaborado en: Veinfar I.C.S.A. planta Larraya. Larraya 1570 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Elaborado por:

Laboratorios VEINFAR I.C.S.A.

Especialidades Medicinales Larjan.

Av. Piedrabuena 4190 ZIP C1439GVX.

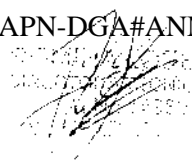
Cdad. Autónoma de Buenos Aires - República Argentina.

Tel./Fax: (5411) 3220 7465 al 69.

Web site: <http://www.veinfar.com.ar>

Dirección Técnica: ROMINA LOPEZ - Farmacéutica.

IF-2021-55776565-APN-DGA#ANMAT





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-54820199 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.07.27 08:41:27 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.07.27 08:41:27 -03:00