



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-69323646-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-69323646-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO SA solicita la aprobación de nuevo proyecto de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada PIPERACILINA TAZOBACTAM NORTHIA / PIPERACILINA - TAZOBACTAM, Forma Farmacéutica: POLVO ESTERIL PARA INYECTABLES / PIPERACILINA (COMO PIPERACILINA SODICA) 4 g - TAZOBACTAM (COMO SAL SODICA) 500 mg; aprobada por Certificado N° 50658.

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 LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO SA propietaria de

la Especialidad Medicinal denominada PIPERACILINA TAZOBACTAM NORTHIA / PIPERACILINA - TAZOBACTAM, Forma Farmacéutica: POLVO ESTERIL PARA INYECTABLES / PIPERACILINA (COMO PIPERACILINA SODICA) 4 g - TAZOBACTAM (COMO SAL SODICA) 500 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-70898550-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 50658, 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 prospecto. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2020-69323646-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.12.01 16:56:26 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.12.01 16:56:28 -03:00



Proyecto de Prospecto
Industria Argentina

Venta bajo receta Archivada

PIPERACILINA-TAZOBACTAM NORTHIA

PIPERACILINA TAZOBACTAM

(Código ATC: J01C R05)

Polvo Estéril para Inyectable IV-

FORMULA

Cada frasco-ampolla de 4,5 g contiene:

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

ACCION TERAPEUTICA

Antibacterianos para uso sistémico, antibacterianos Beta-lactámicos, Combinaciones de penicilinas, incluidos los inhibidores de beta-lactamasa, código ATC: J01C R05

INDICACIONES:

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 intraabdominales complicadas,
- Infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos (incluidas las infecciones del pie diabético).

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 debe 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.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

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 beta-lactamasas, que con frecuencia producen resistencia a las penicilinas y a las cefalosporinas pero no inhibe las enzimas AmpC o metalo beta-lactamasas. Tazobactam amplía el espectro antibiótico de piperacilina, de forma que incluye numerosas bacterias productoras de beta-lactamasas 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: 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.

Puntos de corte

Puntos de corte CMI de EUCAST para piperacilina / tazobactam (v 7.1, 10-03-2017)

Patógeno	Puntos de corte relacionados con la especie (mg/l)	
	S≤	R>
<i>Enterobacteriaceae</i>	8 ¹	16 ¹
<i>Pseudomonas spp</i> ²	16 ¹	16 ¹
<i>Acinetobacter spp</i>	IE	IE
<i>Staphylococcus spp</i>	Nota ^{3,4}	Nota ^{3,4}
<i>Enterococcus spp</i> ⁵	Nota ⁵	Nota ⁵
<i>Streptococcus grupos A, B, C y G</i> ⁶	Nota ⁷	Nota ⁷
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Nota ^{8,9}	Nota ^{8,9}
<i>Viridans grupo streptococci</i>	Nota ¹⁰	Nota ¹⁰
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹¹	Nota ¹²	Nota ¹²
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Nota ¹²	Nota ¹²
Anaerobios Gram-positivos (excepto <i>Clostridium difficile</i>)	8 ¹	16 ¹



Anaerobios Gram-negativos	8 ¹	16 ¹
PK/PD (No relacionados con la especie) puntos de corte	4 ¹	16 ¹

- 1 Para pruebas de susceptibilidad, la concentración de tazobactam se fija en 4 mg/l.
 - 2 Puntos de corte se basan en el tratamiento de dosis altas (4g x 4, con o sin tazobactam).
 - 3 La mayoría de estafilococos son productores de penicilinas, que los hacen resistentes a bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina, ampicilina, amoxicilina, piperacilina y ticarcilina. Cuando la prueba de estafilococos es susceptible a la bencilpenicilina y la cefoxitina, se puede informar que son susceptibles a los agentes anteriores. Sin embargo, la eficacia de las formulaciones orales, particularmente fenoximetilpenicilina, es incierta. Los aislados resistentes a la bencilpenicilina, pero susceptibles a la cefoxitina son susceptibles a las combinaciones de inhibidores de β -lactamasa, isoxazolilpenicilinas (oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina y flucloxacilina), nafcilina y muchas cefalosporinas. Con excepción de ceftarolina y ceftobiprol, los aislados resistentes a la cefoxitina son resistentes a todos los agentes betalactámicos.
 - 4 *S. saprophyticus* susceptibles a la ampicilina son negativos a mecA y susceptibles a ampicilina, amoxicilina y piperacilina (sin o con un inhibidor de beta-lactamasa).
 - 5 La susceptibilidad a ampicilina, amoxicilina y piperacilina con y sin inhibidor de la beta-lactamasa puede inferirse de la ampicilina.
 - 6 Los grupos de *Streptococcus* A, B, C y G no producen beta-lactamasa. La adición de un inhibidor de beta-lactamasa no añade beneficio clínico.
 - 7 La susceptibilidad de los grupos de estreptococos A, B, C y G a las penicilinas se infiere de la susceptibilidad a la bencilpenicilina con la excepción de la fenoximetilpenicilina y las isoxazolilpenicilinas para el grupo B del estreptococo.
 - 8 Los puntos de corte para las penicilinas distintas de la bencilpenicilina se relacionan solo con cepas no relacionadas con la meningitis. Los aislados totalmente susceptibles a la bencilpenicilina (CMI ≤ 0.06 mg/l y/o susceptibles a la pantalla del disco de oxacilina) pueden ser susceptibles a los agentes betalactámicos para los cuales se enumeran los puntos críticos clínicos (incluidos los que tienen "Nota").
 - 9 Susceptibilidad inferida de la CMI de ampicilina.
 - 10 Para los aislados susceptibles a la bencilpenicilina, la susceptibilidad puede inferirse a partir de bencilpenicilina o ampicilina. Para los aislados resistentes a bencilpenicilina, la susceptibilidad se deduce de la ampicilina.
 - 11 Puntos de interrupción se basan en la administración intravenosa.
 - 12 La susceptibilidad se puede deducir de amoxicilina-ácido clavulánico.
- "IE" indica que no hay pruebas suficientes de que el organismo o grupo sea un buen objetivo para la terapia con el agente. Se puede reportar un MIC con comentario pero sin clasificación S, I o R.

Sensibilidad



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 solicitarse 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.

<i>Grupos de especies de interés en función de la sensibilidad a piperacilina/tazobactam</i>
<i>ESPECIES FRECUENTEMENTE SENSIBLES</i>
<i>Microorganismos aerobios Gram-positivos</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus, sensibles a la meticilina</i> £ <i>Staphylococcus species., negativos a la coagulasa, sensibles a la meticilina</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococci del grupo B</i>
<i>Microorganismos aerobios Gram-negativos</i> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Microorganismos anaerobios Gram-positivos</i> <i>Clostridium species.</i> <i>Eubacterium species.</i> <i>Peptostreptococcus species.</i>
<i>Microorganismos anaerobios Gram-negativos</i> <i>Bacteroides fragilis, grupo</i> <i>Fusobacterium species.</i> <i>Porphyromonas species.</i> <i>Prevotella species.</i>
<i>ESPECIES EN LAS QUE LA RESISTENCIA ADQUIRIDA PUEDE SER UN PROBLEMA</i>
<i>Microorganismos aerobios grampositivos</i> <i>Enterococcus faecium</i> \$,+ <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus viridans, grupo</i> <i>Microorganismos aerobios gramnegativos</i> <i>Acinetobacter baumannii</i> § <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter species.</i>



<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia ssp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia species.</i>
MICROORGANISMOS CON RESISTENCIA INHERENTE
<i>Microorganismos aerobios Gram-positivos</i> <i>Corynebacterium jeikeium</i> <i>Microorganismos aerobios Gram-negativos</i> <i>Legionella species.</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia+,§</i>
<i>Otros micoroorganismos</i>
<i>Chlamydophilia pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>§ Especies que muestran una sensibilidad intermedia natural.</i> <i>+ 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.</i> <i>£ Todos los stafilococos meticilin-resistentes son resistentes a piperacilina/tazobactam</i>

FARMACOCINÉTICA:

Absorción

Las concentraciones máximas de piperacilina y tazobactam tras la administración de 4 g/0,5 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 vea 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 al 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



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/0,5 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.

POSOLOGIA 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 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 tratamiento	Piperacilina/Tazobactam 4 g/0,5 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 g/0,5 g cada 8 horas
< 20	Dosis máxima sugerida: 4 g/0,5 g cada 12 horas

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.

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 intraabdominales complicadas*

*No exceder el máximo de 4 g/0,5 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 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 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 2g/ 0,25g se administra por perfusión intravenosa (a lo largo de 30 minutos).
Piperacilina/tazobactam 4g/ 0,5g se administra por perfusión intravenosa (a lo largo de 30 minutos).
Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento.

ADMINISTRACIÓN ENDOVENOSA

Preparación de la solución

Un frasco ampolla de Northia Piperacilina Tazobactam 4/0,5 g se reconstituye con 5 ml por cada gramo de Piperacilina, usando alguno de los siguientes diluentes que son compatibles.

Diluyentes compatibles para reconstitución:

- Cloruro de sodio 0,9% para inyección
- Agua estéril para inyección
- Dextrosa al 5%
- Solución salina bacteriostática (con parabenos)
- Agua bacteriostática (con parabenos)
- Solución salina bacteriostática (con alcohol bencílico)

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 (20°C – 25°C) o después de 48 hs 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.

Soluciones diluyente 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.

- La solución de Ringer-Lactato NO ES COMPATIBLE con Piperacilina Tazobactam.
- Cuando se indique tratamiento simultáneo con aminoglucósidos, Piperacilina/Tazobactam y el aminoglucósido 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.

Estabilidades de la solución reconstituida:

- Después de reconstituida en la forma indicada, la solución para uso intravenoso es estable por 24 horas a temperatura ambiente (20°C – 25°C) y hasta una semana 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.
- Northia Piperacilina Tazobactam no contiene conservantes. Por lo tanto deberán emplearse técnicas aséptica adecuadas en su preparación para inyección,
- Deben desecharse las soluciones sobrantes, que no se han usado.

EFFECTOS ADVERSOS

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 sistemas	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100	Raras ≥1/10.000 a <1/1.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos dispo- nibles)
Infecciones e infestaciones		Sobreinfección por cándida*		colitis pseu- domembr anosa	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		trombocitopenia, anemia *	leucopenia	agranulocito- sos	pancitopenia *, neutro- penia, , anemia hemolíti- ca*, eosinofilia *, trom- bocitosis*
Trastornos del sistema inmunológico					Shock anafilactoide*, shock anafiláctico*, reac- ción anafilactoide*, reac- ción anafiláctica*, hiper- sensibilidad*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			hipopotasemia		
Trastornos psiquiátricos		insomnio			
Trastornos del sistema nervioso		cefalea			
Trastornos vasculares			hipotensión, tromboflebitis, flebitis, rubefac- ción		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				epistaxis	neumonía eosinofílica
Trastornos gastrointestinales	diarrea	dolor abdominal, vómitos, náuseas, estreñimiento, dis-		estomatitis	



Clase de órganos y sistemas	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100	Raras ≥1/10.000 a <1/1.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos dispo- nibles)
		pepsia			
Trastornos hepatobiliares					Hepatitis*, ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		erupción cutánea, prurito	eritema multiforme*, urticaria, erupción maculopapular*	necrólisis epidérmica tóxica*	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			artralgia, mialgia		
Trastornos renales y urinarios					insuficiencia renal, nefritis tubulointersticial
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		fiebre, reacción en el lugar de inyección	escalofríos		
Exploraciones complementarias		aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato ami-	disminución de glucosa en sangre, aumento de la bilirrubina en sangre, prolonga-		prolongación del tiempo de hemorragia, aumento de la gamma glutamiltransferasa



Clase de órganos y sistemas	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100	Raras ≥1/10.000 a <1/1.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos dispo- nibles)
		notransferasa , disminución de las proteínas totales, disminución de la albúmina en san- gre, prueba de Coombs directa positiva, aumento de la creatinina en sangre, aumento de la fosfatasa al- calina en sangre, aumento de la urea en sangre, prolon- gación del tiempo de tromboplastina parcial activada	ción del tiempo de protrombina		

* 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.

ADVERTENCIAS

La selección de piperacilina/tazobactam para el tratamiento de un paciente individual debe tener en cuenta la conveniencia de utilizar una penicilina semi-sintética 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.



ca 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

Cada vial de Piperacilina/tazobactam 2 g/0,25 g contiene 4,72 mmol (109 mg) de sodio y cada vial o frasco de Piperacilina/tazobactam 4 g/0,5 g contiene 9,44 mmol (217 mg) de sodio, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en de 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.

El uso combinado de piperacilina/tazobactam y vancomicina puede asociarse a un aumento de la incidencia de daño renal agudo.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Relajantes musculares no despolarizantes



En su administración concomitante con vecuronio, se ha relacionado 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, el 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

Estudios han detectado una mayor incidencia de daño renal agudo en pacientes a los que se ha administrado de forma concomitante piperacilina/tazobactam y vancomicina en comparación con vancomicina sola. En alguno de estos estudios se ha notificado que la interacción es dependiente de la dosis de vancomicina. No se han observado interacciones farmacocinéticas entre piperacilina/tazobactam y vancomicina.

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 polifuranosas 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).

SOBREDOSIFICACION

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 adminis-



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

tran 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 sangre se pueden reducir mediante hemodiálisis. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse las 24 horas del día en Argentina con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez –Ciudad de Buenos Aires–Teléfono:(011)4962-6666/2247

Hospital A. Posadas – Provincia de Buenos Aires –Teléfono: (011) 4654-6648 / 4658- 7777

Hospital de Niños Pedro Elizalde – Ciudad de Buenos Aires. – Teléfono: (011) 4300-2115

Hospital de Niños Sor María Ludovica – La Plata – Teléfono: (0221) 451-5555

Sanatorio de Niños – Rosario – Teléfono: (0341)-448-0202

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

CONSERVACIÓN

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

PRESENTACIONES

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

Elaborado en Madero 166 - Buenos Aires.

“Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud”

Certificado Nº 50.658

Fecha de última revisión: – Disposición

Directora Técnica: Paula Fernández - Farmacéutica.

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

IF-2020-69459531-APN-DGA#ANMAT



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

Para información adicional y reporte de evento adverso con el producto comunicarse al Departamento Médico: 011-6090-3100.

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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-69323646 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.10.20 19:37:24 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.10.20 19:37:24 -03:00