



PIPRATAZ 4.5g

Piperacillin and Tazobactam for Injection USP 4.5g Module I

MODULE – I



PIPRATAZ 4.5g

Piperacillin and Tazobactam for Injection USP 4.5g Module I

OVERALL TABLE OF CONTENT



PIPRATAZ 4.5g

Piperacillin and Tazobactam for Injection USP 4.5g Module I

1.1 TABLE OF CONTENT

Sr. No.	CONTENT
	MODULE 1: Administrative Information and Prescribing Information
1.1	Application Form
1.2	Summary of Product Characteristics
1.3	Administrative Information
	1. GMP Certificate
	2. Manufacturing License
	3. Free Sale Certificate
	4. Certificate of Pharmaceutical Product
	5. Certificate of Authorization Issued by other Countries
	MODULE 2: Common Technical Document Summaries
2.1	Table of Contents of Module 2
2.2	Introduction
2.3	Quality Overall Summary
2.4	Nonclinical Overview
2.5	Clinical Overview
2.6	Nonclinical Written and Tabulated Summaries
2.7	Clinical Summary
	MODULE 3: Quality
3.1	Table of Contents of Module 3
3.2	Body of Data
3.3	Literature References
	MODULE 4: Nonclinical Study Reports
4.1	Table of Content of Module 4
4.2	Study Reports
4.3	Literature References
	MODULE 5: Clinical Study Reports
5.1	Table of Content of Module 4
5.2	Study Reports
5.3	Literature References



PIPRATAZ 4.5g

Piperacillin and Tazobactam for Injection USP 4.5g Module I

Administrative Information

&

Prescribing Information



PIPRATAZ 4.5g

Piperacillin and Tazobactam for Injection USP 4.5g Module I

1. ADMINISTRATIVE INFORMATION AND PRESCRIBING INFORMATION

1.1 APPLICATION FORM

Enclosed

APPLICATION FORM FOR MARKETING AUTHORIZATION

A- DETAILS OF APPLICANT AND MANUFACTURER :

1- Applicant's :

- Name : GEPACH INTERNATIONAL.
- Address : B-13, Chand Society, Juhu Church Road,
Mumbai 400 049.
- Fax : 28210814
- E-mail : info@gepach.com

2- Manufacturer's* :

- Name : GEPACH INTERNATIONAL
- Address : B-13, Chand Society, Juhu Church Road,
Mumbai 400 049.
- Fax : 28210814
- E-mail : info@gepach.com

* = Manufacturer responsible for final batch release.

Other manufacturers:

Name & address	Role**

** = e.g. "prepares semi-finished product", "packaging", "granulation", "manufactures bulk finished dosage form", "contract research organization", etc.

B- DETAILS OF PRODUCT :

- 1) Product Name :** PIPRATAZ 4.5g
- Commercial name : PIPRATAZ 4.5g
(Piperacillin and Tazobactam for Injection USP 4.5g)
- INN or Generic Name : Piperacillin and Tazobactam for Injection
Dosage form and Strength : Dry powder for injection
PIPRATAZ 4.5g
2) Product Description : White to off white crystalline powder
3) Qualitative & Quantity formula:

Active ingredient:

Sr. No.	Ingredient's Name	Label Claim
1.	Piperacillin Sodium USP Equivalent to Piperacillin	4 g
2.	Tazobactam Sodium USP Equivalent to Tazobactam	0.5 g

C) REQUESTED PHARMACEUTICAL CATEGORY:

- Prescription :**
- Without prescription :

D) INDICATION, POSOLOGY AND ROUTE OF ADMINISTRATION:

- Requested indication :**
- Piperacillin/Tazobactam is indicated for the treatment of the following infections in adults and children over 2 years of age :
- Adults and Adolescents
- Severe pneumonia including hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia
- Complicated urinary tract infections (including pyelonephritis)
- Complicated intra-abdominal infections
- Complicated skin and soft tissue infections (including diabetic foot infections)

- – Treatment of patients with bacteremia that occurs in association with, or is suspected to be associated with, any of the infections listed above.
- – Piperacillin/Tazobactam may be used in the management of neutropenic patients with fever suspected to be due to a bacterial infection.
-
- Children 2 to 12 years of age
- – Complicated intra-abdominal infections
- – Piperacillin/Tazobactam may be used in the management of neutropenic children with fever suspected to be due to a bacterial infection.
- Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antibacterial agents.

POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION:

Posology

The dose and frequency of Piperacillin/Tazobactam depends on the severity and localisation of the infection and expected pathogens.

Adult and adolescent patients

Infections

The usual dose is 4 g piperacillin/0.5 g tazobactam given every 8 hours.

For nosocomial pneumonia and bacterial infections in neutropenic patients, the recommended dose is 4 g piperacillin/0.5 g tazobactam administered every 6 hours. This regimen may also be applicable to treat patients with other indicated infections when particularly severe.

The following table summarises the treatment frequency and the recommended dose for adult and adolescent patients by indication or condition.

Treatment frequency	Piperacillin/Tazobactam 4 g/0.5 g
Every 6 hours	Severe pneumonia
	Neutropenic adults with fever suspected to be due to a bacterial infection
Every 8 hours	Complicated urinary tract infections (including pyelonephritis)
	Complicated intra-abdominal infections
	Skin and soft tissue infections (including diabetic foot infections)

Renal impairment

The intravenous dose should be adjusted to the degree of actual renal impairment as follows (each patient must be monitored closely for signs of substance toxicity; medicinal product dose and interval should be adjusted accordingly):

Creatinine clearance (ml/min)	Piperacillin/Tazobactam (recommended dose)
> 40	No dose adjustment necessary
20 - 40	Maximum dose suggested: 4 g/0.5 g every 8 hours
< 20	Maximum dose suggested: 4 g/0.5 g every 12 hours

For patients on haemodialysis, one additional dose of piperacillin/tazobactam 2 g/0.25 g should be administered following each dialysis period, because haemodialysis removes 30%-50% of piperacillin in 4 hours.

Hepatic impairment

No dose adjustment is necessary

Dose in elderly patients

No dose adjustment is required for the elderly with normal renal function or creatinine clearance values above 40 ml/min.

Paediatric population (2-12 years of age)

Infections

The following table summarises the treatment frequency and the dose per body weight for paediatric patients 2-12 years of age by indication or condition:

Dose per weight and treatment frequency	Indication / condition
80 mg Piperacillin / 10 mg Tazobactam per kg body weight / every 6 hours	Neutropenic children with fever suspected to be due to bacterial infections*
100 mg Piperacillin / 12.5 mg Tazobactam per kg body weight / every 8 hours	Complicated intra-abdominal infections*

* Not to exceed the maximum 4 g/0.5 g per dose over 30 minutes.

Renal impairment

The intravenous dose should be adjusted to the degree of actual renal impairment as follows (each patient must be monitored closely for signs of substance toxicity; medicinal product dose and interval should be adjusted accordingly):

Creatinine clearance (ml/min)	Piperacillin/Tazobactam (recommended dose)
> 50	No dose adjustment needed.
≤50	70 mg piperacillin/8.75 mg tazobactam/kg every 8 hours.

For children on haemodialysis, one additional dose of 40 mg piperacillin/5 mg tazobactam/kg should be administered following each dialysis period.

Use in children aged below 2 years

The safety and efficacy of Piperacillin/Tazobactam in children 0-2 years of age has not been established.

No data from controlled clinical studies are available.

Treatment duration

The usual duration of treatment for most indications is in the range of 5-14 days.

However, the duration of treatment should be guided by the severity of the infection, the pathogen(s) and the patient's clinical and bacteriological progress.

Method of administration

Piperacillin/Tazobactam 4 g/0.5 g for solution is administered by intravenous infusion (over 30 minutes).

For instructions on reconstitution and dilution of the medicinal product before administration.

COMPATIBILITY AND STABILITY:

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

Whenever Piperacillin/Tazobactam is used concurrently with another antibiotic (e.g. aminoglycosides), the substances must be administered separately. The mixing of beta-lactam antibiotics with an aminoglycoside *in vitro* can result in substantial inactivation of the aminoglycoside.

Piperacillin/Tazobactam should not be mixed with other substances in a syringe or infusion bottle since compatibility has not been established.

Due to chemical instability, piperacillin/tazobactam should not be used with solutions containing only sodium bicarbonate.

Lactated Ringer's solution is not compatible with Piperacillin/Tazobactam.

Piperacillin/Tazobactam should not be added to blood products or albumin hydrolysates.

NOTE: Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter before administration.

DO NOT FREEZE.

Recommended route of administration: Intra-venous and Intra muscular

E) ATTACHED INFORMATION:

- GMP Certificate



- **Certificate of a Pharmaceutical Product**
- **Registration Certificate in other countries (if available)**
- **Summary of product characteristics**
- **Technical documents :**
 - 1. **Quality**
 - 2. **Safety**
 - 3. **Efficacy**
- **Samples :**
 - 100 **Commercial Cartons for registration purpose.**
 - Registration fee**

F) PACKING SIZE :

- **Commercial packing :**
- White to off white crystalline powder filled in a 30 ml Glass Vial and stoppered with Butyl Rubber Stopper and Sealed with Flip off Seal. Such a Filled Glass Vial is packed in a Printed Carton along with the Pack Insert.
- **Hospital packing**

NA

G) SHELF LIFE : 24 months

Date : 08/09/2021

Name : Gulshan Gandhi

Partner

Signature :






PIPRATAZ 4.5g

Piperacillin and Tazobactam for Injection USP 4.5g Module I

1. ADMINISTRATIVE INFORMATION AND PRESCRIBING INFORMATION

1.2 SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Enclosed

Résumé des caractéristiques du produit

1. Nom du produit : PIPRATAZ

Pipéracilline / Tazobactam poudre 4g / 0,5 g pour solution injectable ou pour perfusion

2. Compositions quantitatives et qualitatives

Chaque flacon contient de la Pipéracilline (sous forme de sel de sodium) équivalent à 4g et Tazobactam (sous forme de sel de sodium) équivalent à 0,5 g. Chaque flacon de Pipéracilline / Tazobactam 4g / 0,5 g contient 0,39 mmol (216 mg) de sodium

3. Formes pharmaceutiques

Poudre blanchâtre pour solution injectable ou pour perfusion.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Pipéracilline / Tazobactam est indiqué pour le traitement des infections chez les adultes et les enfants de deux (2) ans et plus (voir les rubriques 4.2 et 5.1)

Adultes et enfants

- Pneumonie sévère, y compris celle associée à la Pneumonie Nosocomiale,
- Infections urinaires compliquées (y compris la pyélonéphrite),
- Infections intra-abdominales compliquées,
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous (y compris les infections du pied diabétique).

Le traitement du patient avec une bactériémie associée à chacune des infections est énuméré ci-dessous :

Pipéracilline/Tazobactam peut être utilisé pour le traitement des patients neutropéniques avec une fièvre due à une infection bactérienne.

Enfants de 2 à 12 ans

- Infections intra-abdominales compliquées.

Pipéracilline / Tazobactam peut être utilisé pour le traitement des patients neutropéniques avec une fièvre due à une infection bactérienne.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2. Posologie et mode d'emploi

Posologie

La dose et la fréquence de Pipéracilline / Tazobactam dépend de la sévérité et de la localisation de l'infection et des agents pathogènes attendus.

Adultes et enfants

Infections

La dose habituelle est de 4g de Pipéracilline / Tazobactam 0,5g donnée à chaque 8 heures.

Pour une Pneumonie nosocomiale et les infections bactériennes chez les patients neutropéniques, la dose recommandée est de 4g de Pipéracilline/ Tazobactam 0,5g administrée chaque 6 heures.

Cette dose peut également être utilisée si possible pour traiter des patients ayant d'autres infections sévères.

Le tableau, ci-dessous, résume la fréquence de traitement, la dose recommandée pour des adultes et enfants par indication ou condition.

Fréquence du traitement	Pipéracilline / Tazobactam 4g /0,5 g
Chaque 6 heures	Pneumonie sévère
	adultes neutropéniques avec une fièvre due à une infection bactérienne
Chaque 8 heures	infections urinaires compliquées (y compris la pyélonéphrite)
	infections intra-abdominales compliquées
	infections cutanées compliquées et les infections des tissus mous (y compris les infections du pied diabétique)

Insuffisance rénale

La dose intraveineuse doit être adaptée au degré de l'insuffisance rénale réelle comme suit : (En conséquence, chaque patient doit être surveillé de près d'après les signes de toxicité de la substance et de la dose du médicament).

Clairance de la créatinine (ml /min)	Pipéracilline / Tazobactam (dose recommandée)
>40	Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.
20-40	Dose maximale suggérée: 4g /0,5 g à chaque 8 heures
<20	Dose maximale suggérée: 4g /0,5 g chaque 12 heures

Pour les patients sous hémodialyse, une dose supplémentaire de Pipéracilline / Tazobactam 2g /0,5 g doit être administrée après chaque séance de dialyse car l'hémodialyse supprime 30% à 50% de Pipéracilline après 4 heures.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les sujets d'insuffisance hépatique.

Adultes

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les adultes dont la clairance de la fonction rénale ou de la créatinine est supérieure à la normale de 40ml/min.

Pédiatrie (2 à 12 ans)

Infections

Le tableau, ci-dessous, résume la fréquence de traitement et la dose recommandée pour les adultes et les enfants par indication ou par condition.

Dose par poids et fréquence du traitement	Indication/Affection
80mg de Pipéracilline /10mg/kg Tazobactam /chaque 6 heures	Enfants neutropéniques avec une fièvre due aux infections bactériennes
100mg de Pipéracilline /12,5mg/kg Tazobactam /chaque 8 heures.	Infections intra abdominales sévères

NB/Ne pas dépasser une dose maximale de 4g /0,5g chaque 30 minutes.

Insuffisance rénale

La dose intraveineuse doit être adaptée au degré de l'insuffisance rénale réelle comme suit (En conséquence, chaque patient doit être surveillé de près d'après les signes de toxicité de la substance et de la dose du médicament).

Clairance de la créatinine (ml /min)	Pipéracilline / Tazobactam (dose recommandée)
>50	Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire
≤50	70mg de Pipéracilline / 8,75mg/kg Tazobactam /chaque 8 heures

Pour les enfants sous hémodialyse, une dose supplémentaire de 4 mg de Pipéracilline /0,5 g Tazobactam doit être administrée après chaque séance de dialyse.

Enfants de moins de deux (2) ans

La sécurité et l'efficacité de Pipéracilline / Tazobactam chez les enfants de 0 à 2 ans ne sont pas encore établies.

Des données médicales ne sont pas encore disponibles.

Durée du traitement

La durée habituelle du traitement pour la plupart des infections est comprise entre 5 à 14 jours.

Toutefois, la durée du traitement doit tenir compte de la sévérité de l'infection, des agents pathogènes, de l'évolution clinique et bactériologique du patient.

Méthode d'administration

Pipéracilline / Tazobactam 4g /0,5 g est administré par perfusion intraveineuse (pendant 30 minutes)

Pour obtenir des recommandations pour la reconstitution et la dilution de ce produit avant l'utilisation, voir rubrique 6.6

4.3. Contre-indications

L'hypersensibilité à la substance active et à tout autre agent antibactérien à la pénicilline ou à l'un des excipients est mentionnée dans la rubrique 6.1.

Une réaction allergique sévère à toute substance active et aux autres bêta-lactamines a été mentionnée également dans la rubrique 6.1 (la famille des céphalosporines, carbapénèmes ou monobactames).

4.4. Précautions spéciales et mode d'utilisation

L'utilisation de Pipéracilline / Tazobactam chez les patients doit tenir compte de la pertinence d'utilisation de la pénicilline semi-synthétique, de la sévérité de l'infection et de la prévalence de la résistance à tout autre agent antibactérien. Avant le traitement avec Pipéracilline / Tazobactam, une enquête minutieuse doit être menée sur des réactions d'hypersensibilité aux pénicillines, aux bêta-lactamines (céphalosporines, carbapénèmes ou monobactames) et aux autres allergènes.

Des réactions d'hypersensibilité occasionnelles et fatales (anaphylactoïdes y compris les chocs anaphylactiques) ont été rapportées chez certains patients recevant la pénicilline, y compris Pipéracilline / Tazobactam.

Ces réactions sont plus fréquentes chez les patients ayant des antécédents de sensibilité à de multiples allergènes. Des réactions d'hypersensibilité sévères nécessitent ainsi l'arrêt de l'antibiothérapie. Des mesures d'urgence par l'utilisation d'épinéphrine doivent être instituées.

La colite pseudomembraneuse peut se manifester par une diarrhée sévère et persistante entraînant ainsi une menace de vie. L'apparition des symptômes de cette colite pseudomembraneuse peut survenir pendant ou après le traitement par l'antibactérien. Dans ce cas, le traitement par Pipéracilline / Tazobactam doit être interrompu.

Le traitement par Pipéracilline / Tazobactam peut entraîner l'apparition de certains organismes résistants pouvant engendrer des surinfections.

Des manifestations hémorragiques ont été mentionnées chez certains patients recevant des antibiotiques bêta-lactamines. Ces réactions sont parfois liées à des anomalies des tests de coagulation, tels que la durée de la coagulation, l'agrégation plaquettaire et le temps de prothrombine et sont plus susceptibles chez des patients d'insuffisance rénale. En cas de manifestations hémorragiques, l'antibiothérapie doit être arrêtée et le traitement approprié institué.

La leucopénie et la neutropénie peuvent apparaître, surtout pendant un traitement prolongé. Dans ce cas, l'évaluation périodique de la fonction hématopoïétique doit être effectuée.

Au cours du traitement avec d'autres pénicillines, des complications neurologiques sous forme de convulsions peuvent se produire lorsque des doses élevées sont administrées, surtout chez les patients d'insuffisance rénale.

Chaque flacon de Pipéracilline/ Tazobactam 4 g/0,5 g contient 9,39 mmol (216 mg) de sodium. Ceci doit être pris en considération chez les patients suivant un régime contrôlé en sodium.

L'hypokaliémie peut survenir chez certains patients ayant des réserves de potassium bas ou ceux recevant des médicaments concomitants pouvant abaisser ce taux de potassium. Dans ce cas l'utilisation d'un électrolyte peut être recommandée chez ces patients.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions:

Interaction avec le probénécide

L'administration simultanée du probénécide et de Pipéracilline/Tazobactam a une demi-vie et une clairance rénale inférieure à la fois pour Pipéracilline/Tazobactam. Cependant, le niveau des concentrations plasmatiques du médicament n'est pas affecté.

Interaction avec des anticoagulants:

En cas d'utilisation simultanée d'héparine, des anticoagulants oraux et d'autres médicaments pouvant affecter le système de coagulation du sang, y compris la fonction des thrombocytes, des tests appropriés sur la coagulation doivent être effectués et régulièrement contrôlés.

Interaction avec les non-dépolarisants myorelaxants:

L'utilisation concomitante de la Pipéracilline avec le vécuronium entraîne une prolongation du blocage neuromusculaire. En raison de leurs mécanismes d'actions similaires, il est à noter que le blocage neuromusculaire produit par l'un

des relaxants musculaires non dépolarisants peut être prolongée en présence de la Pipéracilline.

Interaction avec le méthotrexate:

La Pipéracilline peut réduire l'excrétion du méthotrexate. Les taux sériques doivent être surveillés chez les patients sous méthotrexate.

Interaction avec des aminosides:

La Pipéracilline, seule ou avec le Tazobactam, ne modifient pas la pharmacocinétique de la tobramycine chez des sujets à fonction rénale normale. La pharmacocinétique de Pipéracilline/Tazobactam et son métabolite ne sont également pas modifiés par l'utilisation de la tobramycine.

L'inactivation de la Tobramycine et la Gentamicine par la Pipéracilline a été mentionnée chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Pour plus d'informations relatives à l'utilisation de Pipéracilline / Tazobactam avec les aminoglycosides, lire la rubrique 6.2.

Interaction avec la vancomycine:

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre la Pipéracilline / Tazobactam et la vancomycine.

Interaction avec les résultats des tests de laboratoire:

Les méthodes non enzymatiques de mesure du glucose urinaire peuvent conduire à des résultats faussement positifs, comme avec d'autres pénicillines. Par conséquent, la mesure du glucose urinaire enzymatique est requise selon le traitement avec Pipéracilline / Tazobactam.

Un certain nombre des méthodes de la protéine d'urine chimique peuvent conduire à des résultats faussement positifs. La mesure de la protéine avec des bâtons d'immersion n'est pas affectée.

Le test de Coombs direct peut être positif.

Les tests du « Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA » peuvent conduire à des résultats faussement positifs chez les patients recevant Pipéracilline / Tazobactam. Des réactions croisées avec des non-Aspergillus polysaccharides et polyfuranoses avec les tests Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA, ont été rapportées.

Des résultats positifs pour les essais mentionnés ci-dessus chez les patients recevant Pipéracilline /Tazobactam doivent être confirmés par d'autres méthodes de diagnostic.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Une étude sur la fertilité chez le rat n'a montré aucun effet sur la fertilité et l'accouplement après utilisation intra péritonéale de Tazobactam ou la combinaison de Pipéracilline avec Tazobactam.

Grossesse

Il y a peu de données sur l'utilisation de la Pipéracilline ou du Tazobactam chez les femmes enceintes.

Les études sur les rats ont montré qu'il y a toxicité sur le développement, mais pas de signe de tératogénicité et de toxicité chez la rate.

Pipéracilline /Tazobactam traverse le placenta et ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si c'est recommandé par le médecin. C'est-à-dire si le bénéfice dépasse les risques pour la femme enceinte et le fœtus.

Allaitement

La Pipéracilline est excrétée en faible concentration dans le lait maternel. La concentration du Tazobactam dans le lait maternel n'a pas été étudiée. Les allaitantes ne doivent être traitées que si les avantages dépassent les risques éventuels pour celles-ci et les enfants.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines

Aucune étude sur l'effet sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines n'a été réalisée.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (survenant chez 1 à 10 patients sur 100) sont la diarrhée, les nausées, les vomissements et une éruption cutanée.

Dans le tableau, ci-dessous, les effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes. Au sein de chaque groupe de fréquence, ils sont présentés par ordre décroissant de sévérité.

Classe de système d'organes	Fréquent ≥1/100 à <1 / 10	Peu fréquent ≥1 / 1.000 à <1/100	Rare ≥1 / 10.000 à <1/1.000	TRES RARE (<1 / 10.000)
Infections et infestations		surinfection de la candidose		
Affections hématologiques et du système lymphatique		Leucopénie Neutropénie thrombocytopénie	anémie, l'anémie hémolytique, purpura, épistaxis, le temps de saignement prolongé, éosinophilie	agranulocytose, Pencytopenie, temps de céphaline activée prolongée, Le temps de prothrombine

				prolongé, Test de Coombspositif, thrombocytémie
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité	Réactions anaphylactiques / anaphylactoïdes (y compris les chocs)	
affection du métabolisme et de la nutrition				Hypokaliémie, diminution totale de la glycémie, de l'albumine, et des protéines dans le sang
Affections du système nerveux		Céphalées, insomnie		
Affections vasculaires		Hypertension, thrombophlébite, phlébite	rinçage	
Affections gastro-intestinales	diarrhée, vomissements, nausées	jaunisse, stomatite, constipation, dyspepsie	colite pseudo-membraneuse, douleurs abdominales	
Affections hépatobiliaires		augmentation d'alanine aminotransférase, augmentation d'aspartate d'aminotransférase	Hépatite, augmentation de la bilirubine, de la phosphatase alcaline sanguine et de gamma glutamyl transférase	
Affections cutanées et des tissus sous-cutanés	éruption, y compris éruption maculopapuleuse	Urticaire, prurit	érythème multiforme, dermatite bulleuse, exanthème	nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens Johnson
Affections des tissus conjonctifs et squelettiques			Arthralgie, myalgie	

affections rénales et urinaires		Augmentation de la créatinine dans le sang	insuffisance rénale, néphrite tubulo intestinale	Augmentation de l'urée sanguine
affections générales et au site d'injection		Pyréxie, réactions au site d'injection	Frissons	

Le traitement avec la Pipéracilline est associé à une apparition accrue de la fièvre et à une éruption cutanée chez les patients mucoviscidoses.

4.9. Surdosage

Symptômes

Les rapports post-commercialisation ont révélé qu'il y a eu surdosage avec Pipéracilline / Tazobactam. La majorité de ces effets sont notamment des nausées, des vomissements et de la diarrhée qui ont été rapportés avec des doses habituelles recommandées. Les patients peuvent éprouver la neuromusculaire excitabilité ou des convulsions si des doses élevées sont administrées par voie intraveineuse (En particulier en cas d'insuffisance rénale).

Traitement de l'intoxication:

En cas de surdosage, le traitement doit être interrompu.

Aucun antidote spécifique n'est connu.

Le traitement doit être symptomatique selon l'infection. En cas d'urgence, toutes les mesures nécessaires sont indiquées comme dans le cas de la Pipéracilline.

Les concentrations sériques excessives de la Pipéracilline ou le Tazobactam sont réduites par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco thérapeutique: Associations de la pénicilline, y compris les inhibiteurs de bêta-lactamases

Code ATC: J01CR05

Mécanisme d'action:

La Pipéracilline, pénicilline semi-synthétique à large spectre, exerce une activité bactéricide par inhibition à la fois de la synthèse du septum et de la paroi cellulaire.

Le tazobactam, une bêta-lactamine structurellement liée aux pénicillines, est un inhibiteur de nombreuses bêta-lactamases, qui entraîne fréquemment une résistance aux pénicillines et aux céphalosporines mais il n'inhibe pas les enzymes AmpC ou les metallo-bêta-lactamases. Le tazobactam potentialise le spectre antibiotique de la pipéracilline pour y inclure de nombreuses bactéries

productrices de bêta-lactamases qui ont acquis une résistance à la pipéracilline seule.

Relation pharmacocinétique / pharmacodynamie

Le temps au-dessus de la concentration minimale inhibitrice ($T > CMI$) est considéré comme étant le déterminant pharmacodynamique majeur de l'efficacité de la pipéracilline.

Mécanisme de résistance:

Les deux principaux mécanismes de résistance à la Pipéracilline / Tazobactam sont:

L'inactivation du composant Pipéracilline par les bêta-lactamases qui ne sont pas inhibées par tazobactam: les bêta-lactamases de la classe moléculaire B, C et D. En outre, Tazobactam est éliminé par les bêta-lactamases du groupe moléculaire A et D.

La modification des liaisons des protéines à la pénicilline se traduit par la réduction de l'affinité de la pipéracilline pour la cible moléculaire des bactéries.

De plus, des altérations dans la perméabilité de la membrane bactérienne, tout comme l'expression des pompes à efflux multi-drogues, peuvent entraîner ou contribuer à la résistance bactérienne à pipéracilline/tazobactam, particulièrement chez les bactéries à Gram négatif.

Concentrations critiques

Concentrations critiques cliniques EUCAST (CMI) pour pipéracilline/tazobactam (02-12-2009, v 1). Pour les besoins des tests de sensibilité, la concentration de Tazobactam est fixée à 4 mg/l

Pathogène	Espèces liées aux concentrations critiques ($S \leq / R >$)
Entérobactériacae	$\leq / 16/4$
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$\leq / 64/4$
Anaérobies à Gram négatif et Gram positif	$\leq 16 / 4$
Concentrations critiques non liées aux espèces	$\leq 1 / 4$

La sensibilité des streptocoques est déduite de la sensibilité aux pénicillines.

La sensibilité des staphylocoques est déduite de la sensibilité aux oxacillines.

Sensibilité

La prévalence de la résistance acquise peut varier géographiquement et avec le temps pour certaines espèces ; il est donc utile de disposer d'information sur la prévalence de la résistance locale, particulièrement pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Classification des espèces en fonction de la sensibilité à Pipéracilline / Tazobactam
Espèces habituellement sensibles
<u>Micro-organismes Aérobie à gram positif</u>
Enterococcus faecalis
Listeria monocytogenes
Staphylococcus aureus, sensibilité à la méthicilline
Espèces Staphylococcus, coagulase négative, sensibilité à la méthicilline
Staphylococcus pyogenes
Streptococci groupe B
<u>micro-organismes anaérobies à gram négatif</u>
Citrobacter koseri
Haemophilus influenza
Moraxella catarrhalis
Proteus mirabilis
<u>Miro-organismes anaérobies à gram positif</u>
Espèce du Clostridium
Espèces d'Eubacterium
Espèces de Peptostreptococcus
<u>Micro-organismes Anaérobies à Gram négatif</u>
Groupe Bactéroïdes fragilis
Espèces Fusobacterium
Espèces Porphyromonas
Espèces Prevotella
Espèces dont la résistance acquise peut poser problèmes
<u>Micro-organismes Aérobie à Gram positif</u>
Enterococcus faecium
Streptococcus pneumoniae
Groupe des Streptococcus viridians
<u>Micro-organismes Aérobie à gram négatif</u>
Acinetobacter baumannii
Burkholderia cepacia
Citrobacter freundii
Espèces Enterobacter

E.Colitis
Klebsiella pneumonia
Morganellamorganii
Proteus vulgaris
Providencia ssp.
Pseudomonas aeruginosa
Espèces Serratia
Organismes communément résistants
<u>Micro-organismes Aérobie à gram positif</u>
Corynebacterium jeikeium
Micro-organismes Aérobie à gram négatif
Espèces Legionella
Stenotrophomonas maltophilia
<u>Autres micro-organismes</u>
Chlamydia pneumoniae
Mycoplasma pneumoniae
*Espèces indiquant la sensibilité intermédiaire immédiate
*Espèces dont le taux de résistance (plus de 50%) a été constaté dans certains pays de l'Union Européenne. Tous les staphylocoques résistants à la méthicilline sont aussi résistants à la piperacilline/tazobactam

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les concentrations maximales de piperacilline et tazobactam après administration de 4 g / 0,5 g dans 30 minutes par perfusion intraveineuse sont respectivement 298 µg / ml et 34 µg / ml.

Distribution

La Piperacilline et le Tazobactam sont environ 30% liés aux protéines plasmatiques. La liaison des protéines à la Piperacilline ou au Tazobactam s'effectue par la présence d'autres composés.

La liaison à la protéine métabolite au Tazobactam est négligeable.

Piperacilline / Tazobactam est largement distribué dans les tissus et les fluides corporels, y compris les muqueuses intestinales, la vésicule biliaire, les poumons, la bile et les os. Les concentrations moyennes dans les tissus sont généralement de 50 à 100% de celles du plasma. Sa répartition dans le liquide céphalorachidien est faible chez les sujets méningitiques, comme avec d'autres pénicillines.

Métabolisme

Pipéracilline est métabolisé en un desethyl microbiologiquement actif.

Tazobactam est métabolisé en un seul métabolite microbiologiquement inactif.

Élimination

La Pipéracilline et le Tazobactam sont éliminés par les reins par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.

Pipéracilline est rapidement excrété sous forme inchangée, avec 68% de la dose administrée apparaissant dans l'urine. Tazobactam et son métabolite sont éliminés principalement par excrétion rénale avec 80% de la dose administrée apparaissant sous forme inchangée et le reste sous forme de métabolite. Pipéracilline/tazobactam et desethyl /pipéracilline sont également sécrétés dans la bile.

Après utilisation des doses uniques ou multiples de Pipéracilline / Tazobactam à des sujets normaux, la demi-vie du plasma varie de 0,7 à 1,2 heures et reste indépendante de la dose ou de la durée de la perfusion. La demi-vie de la Pipéracilline et du Tazobactam s'augmente avec une diminution de la clairance rénale. Il n'y a pas de changements significatifs dans la pharmacocinétique à cause du Tazobactam de la Pipéracilline.

La Pipéracilline réduit légèrement la clairance du Tazobactam.

Populations particulières

La demi-vie de la pipéracilline et du tazobactam s'augmente respectivement d'environ 18% et 25% chez les patients de cirrhose hépatique par rapport aux sujets normaux.

La demi-vie de la Pipéracilline et du Tazobactam s'augmente avec diminution de la clairance de la créatinine.

L'augmentation de la demi-vie est respectivement de deux à quatre fois pour Pipéracilline et Tazobactam, avec une clairance de la créatinine inférieure à 20 ml / min chez les patients à fonction rénale normale.

L'hémodialyse élimine 30% à 50% de Pipéracilline / Tazobactam avec un supplément de 5% de la dose du Tazobactam éliminée sous forme de métabolite. La dialyse péritonéale élimine environ 6% à 21% de Pipéracilline /Tazobactam dans les doses, avec un maximum de 18% de la dose du Tazobactam éliminée sous forme de métabolite.

Pédiatrie

Dans une analyse pharmacocinétique, la clairance estimée chez les enfants de 9 mois à 12 ans était comparable à celle des adultes avec une valeur moyenne de 5,64 (0,34) ml/min/kg. L'estimation de la clairance de la Pipéracilline est de 80% de cette valeur chez les patients pédiatriques de 2 à 9 mois.

La moyenne de la population pour le volume de distribution de la Pipéracilline est de 0,243 (0,011)l/kg et indépendante de l'âge.

Adultes

La demi-vie moyenne de la Pipéracilline et du Tazobactam est respectivement de 32% et 55% plus longue chez les adultes que chez les sujets jeunes. Cette différence peut être liée à l'âge et au changement de la clairance de la créatinine.

Races

Aucune différence dans la pharmacocinétique de la Pipéracilline ou du Tazobactam n'a été observée entre l'Asie (N = 9) et l'Europe (N = 9) chez les sujets normaux recevant des doses uniques de 4g/0,5g

5.3. Données de sécurité précliniques

Les données précliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme selon les études conventionnelles sur la toxicité des doses répétées et de la génotoxicité. Des études de cancérogénicité ont été réalisées avec Pipéracilline / Tazobactam.

Chez les rats, les études sur la fertilité de Pipéracilline /Tazobactam ont révélé qu'il ya diminution de la taille de la portée et une augmentation chez le fœtus avec un retard d'ossification et de variation des côtes. La fertilité de la génération F1 et le développement embryonnaire de la génération F2 n'a pas changé.

Les études de tératogénicité dans l'utilisation intraveineuse du Tazobactam ou la combinaison de Pipéracilline et Tazobactam chez les souris et les rats ont révélé une légère réduction du poids chez les rats avec augmentation de la toxicité chez les rates, mais pas d'effets tératogènes.

Le développement post-natal a changé avec une augmentation de la mortalité chez des nouveau-nés et une augmentation des mort-nés) en même temps que la toxicité maternelle après administration chez les rats.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Aucune liste des excipients n'est disponible.

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, sauf ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

Chaque fois que Pipéracilline / Tazobactam est utilisé simultanément avec un autre antibiotique (par exemple aminoglycosides), les substances doivent être utilisées séparément. Le mélange antibiotique bêta-lactamine avec un aminoside in vitro peut entraîner une inactivation substantielle de l'aminoglycoside.

Pipéracilline / Tazobactam ne doit pas être mélangé avec d'autres substances dans une seringue ou perfusion car la compatibilité n'a pas encore été établie.

En raison de l'instabilité chimique, Pipéracilline / Tazobactam ne doit pas être utilisé avec des solutions ne contenant que du bicarbonate de sodium.

La solution de l'acide lactique de Ringer n'est pas compatible avec Pipéracilline / Tazobactam.

Pipéracilline / tazobactam ne doit pas être ajouté à des produits sanguins ou des hydrolysats d'albumine.

6.3. Durée de conservation

Flacon non ouvert: 24 mois.

Solution diluée pour perfusion

La solution reconstituée avec un solvant compatible est stable pendant 24 heures sous une température ambiante de 25° C et pour 48 heures lorsqu'elle est conservée dans un réfrigérateur entre 2 à 8 °C.

D'un point de vue microbiologique, les solutions reconstituées et diluées doivent être immédiatement utilisées. Dans le cas contraire, la durée et les conditions de conservation avant utilisation sont à la responsabilité de l'utilisateur.

La reconstitution et la dilution doivent être faites dans les conditions aseptiques, contrôlées et validées.

6.4. Précautions particulières de conservation

Le Flacon non ouvert ne doit pas être conservé au-dessus de 25 ° C.

Pour les conditions de conservation après reconstitution et dilution du produit, prière de lire rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage

PIPRATAZ 4,5 g pour injection est en flacon transparent avec un bouchon en caoutchouc scellé.

Chaque Flacon est emballé dans une boîte dans laquelle est insérée la notice d'utilisation.

6.6. Précautions particulières d'élimination

La reconstitution et la dilution doivent être effectuées dans des conditions aseptiques. La solution reconstituée doit être exempte de particules et limpide.

Voie intraveineuse

Prière de reconstituer la solution avec le volume de solvant indiqué dans le tableau ci-dessous.

Prière d'agiter le flacon jusqu'à ce que la solution soit homogène pendant 2 à 3 minutes. (cf le tableau ci-dessous).

Contenu en flacon	Volume du solvant
2 g/0,25g (2 g de pipéracilline et 0,25 g de tazobactam)	10 ml
4 g/0,5g (4 g de pipéracilline et 0,5 g de tazobactam)	20 ml

*** solvants compatibles pour la reconstitution:**

- 0,9% (9 mg / ml) une solution de chlorure de sodium pour injection
- L'eau stérile pour préparation injectable
- Glucose 5%

Le volume d'eau stérile maximale recommandée pour l'injection par dose est de 50 ml.

La solution reconstituée doit être retirée du flacon avec une seringue. La solution reconstituée peut être diluée jusqu'au volume souhaité (par exemple, 50 à 150 ml avec l'un des solvants compatibles suivants:

- 0,9% (9 mg / ml) une solution de chlorure de sodium pour injection
- Glucose 5%
- Dextrane de 0,9% à 06% de chlorure de sodium.

Co-administration avec des aminoglycosides

En raison de l'inactivation in vitro de l'aminoglycoside par les bêta-lactamines, pipéracilline / tazobactam et l'aminoglycoside doivent être pris séparément. Piperacillin / tazobactam et l'aminoglycoside doivent être reconstitués et dilués séparément lors de l'utilisation concomitante avec des aminoglycosides.

Tout produit ou déchets non utilisés doivent être incinérés conformément aux exigences locales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Gepach International,
B-13, Chand Society,
Juhu Church Road,
Mumbai - 400049, INDIA

8. NUMERO DE COMMERCIALISATION

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE



PIPRATAZ 4.5g

Piperacillin and Tazobactam for Injection USP 4.5g Module I

1. ADMINISTRATIVE INFORMATION AND PRESCRIBING INFORMATION

1.3 ADMINISTRATIVE INFORMATIONS

1.3.1 GMP Certificate

Enclosed



Food & Drugs Control Administration

BLOCK NO. 8, 1ST FLOOR, Dr. JIVRAJ MEHTABHAVAN,
GANDHINAGAR, GUJARAT STATE, INDIA. PIN : 382010



Certificate No. : L/21082848

On the basis of the inspection carried out on **03-04/06/2021** we certify that the site indicated on this certificate complies with Good Manufacturing Practices for the dosage forms, categories and activities listed in Table 1.

1 Name & Address of site : **GEPACH INTERNATIONAL**
MFGD. AT :- 46 /4-7, DEHGAM ROAD
ZAK VILLAGE, TAL.- DEHGAM
DIST.- GANDHINAGAR
GUJARAT STATE, INDIA

2 Manufacturer's Licence number :

3 Table : 1

Dosage Form (s)	Category (ies)	Activity (ies)
Parenteral [SVP Liquid ampoule and vials], Ophthalmic Preparation	General	Manufacturer
Parenteral (Dry Powder)	Beta-lactum & Cephalosporin	

The responsibility for the quality of the individual batches of the pharmaceutical products manufactured through this process lies with the manufacturer.

This certificate remains valid until **29/06/2024**. It becomes invalid if the activities and /or categories certified herewith are changed or if the site is no longer considered to be in compliance with GMP

Format of this certificate is as per WHO TRS No. 908 of 2003.

Address of certifying authority

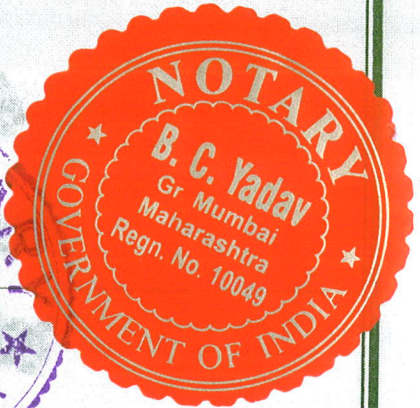
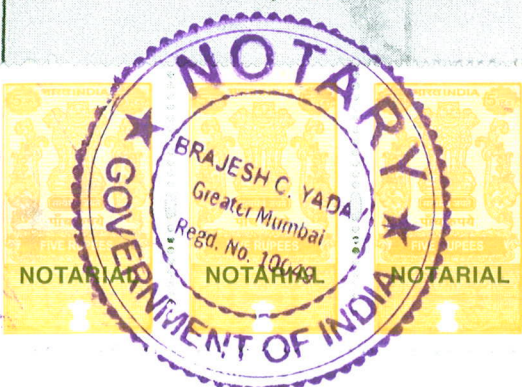
Food & Drugs Control Administration, Block No. 8, 1ST floor, Dr. Jivraj Mehta Bhavan, Gandhinagar, Gujarat State, India. – Pin : 382010

Name & function of : (Dr. H.S. KOSHLIA)
responsible Person Commissioner

Email : comfdca@gujarat.gov.in

Phone : 91-79-23253417, Fax : 91-79-232-53400

Date : 18/08/2021



GEPACH INTERNATIONAL

195, Rajkot Highway, Ta. Wadhwan, Surendranagar - 382 330.

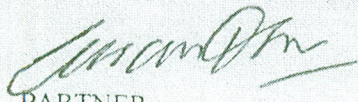
Page 1 of 2

License in Form No : 28-A
License No : G/28A/5704-A
Name Of Parent Firm : M/S Makcur Laboratories Limited
Address Of Parent Firm : Block No: 46/4-7, Village Zak, Tal. Dehgam, Dist. Gandhinagar (Gujarat)

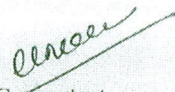
List Of Products Covered Under WHO-GMP Certificate

No.	Product	Composition
1.	Bupivacaine Hydrochloride Injection BP GECAINE 10 ml /20 ml /30 ml Vials	Each ml contains: Bupivacaine Hydrochloride BP eq. to Anhydrous Bupivacaine Hydrochloride 5.0 mg Sodium Chloride BP 8.0 mg Methyl Paraben BP (As Preservative) 1.0 mg Water for Injection BP q.s.
2.	Dexamethasone Sodium Phosphate Injection USP DEXAGEP 2 ml Ampoules, 2 ml & 10 ml Vials	Each ml contains: Dexamethasone Sodium Phosphate USP eq to Dexamethasone Phosphate 4.0 mg Methylparaben BP (As Preservative) 1.5 mg Propylparaben BP (As Preservative) 0.2 mg Water for Injection USP q.s.
3.	Furosemide Injection BP FUSIMID 2 ml Ampoules	Each ml contains: Furosemide BP 10 mg Water for Injection BP q.s.
4.	Iron Sucrose Injection USP SUCROS 5 ml Ampoules	Each ml contains: Ferric Hydroxide in complex with Sucrose equivalent to Elemental Iron 20 mg Water for Injection BP q.s.
5.	Sterile Noradrenaline Concentrate BP 1mg/ml NOREPH 2 ml Ampoules	Each ml contains: Noradrenaline Bitartrate BP equivalent to Noradrenaline 1 mg Water for Injection BP q.s.
6.	Tramadol Hydrochloride Injection DOLORAM 1 ml & 2 ml Ampoules	Each ml contains: Tramadol Hydrochloride BP 50 mg Water for Injection BP q.s.
7.	Paracetamol Injection SITAMOL 2 ml Ampoules	Each ml contains: Paracetamol BP 150 mg Benzyl Alcohol BP (as preservative) 2% v/v Water for Injection BP q.s.

FOR GEPACH INTERNATIONAL


PARTNER
(Mr. Gulshan Tahaldas Gandhi)




For Commissioner
Food & Drugs Control Administration
Gandhinagar, Gujarat State

18 AUG 2021 to 29 JUN 2024



GEPACH INTERNATIONAL

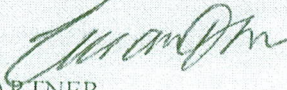
195, Rajkot Highway, Ta. Wadhwan, Surendranagar - 382 330.

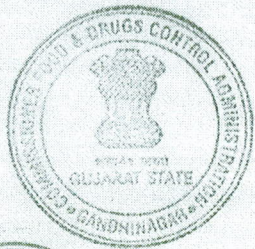
License in Form No : 28-A
 License No : G/28A/5704-A
 Name Of Parent Firm : M/S Makcur Laboratories Limited
 Address Of Parent Firm : Block No: 46/4-7, Village Zak, Tal. Dehgam, Dist. Gandhinagar (Gujarat)

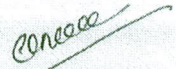
List Of Products Covered Under WHO-GMP Certificate

8.	Ascorbic Acid Injection BP SEEVIT 5 ml Ampoules	Each ml contains: Ascorbic Acid BP 100 mg Sodium Bicarbonate BP for pH q.s. Water for Injection BP q.s.
9.	Diclofenac Sodium Injection DIKLO 3 ml Ampoules Not For Veterinary Use	Each ml contains: Diclofenac Sodium BP 25 mg Benzyl Alcohol BP (as preservative) 4% v/v Water for Injection BP q.s.
10.	Vitamin B-Complex Injection BEEVIT 10 /30 ml Multi Dose Vials	Each ml contains: Thiamine Hydrochloride BP 10 mg Riboflavin BP 2.0 mg Pyridoxine Hydrochloride BP 2.0 mg Nicotinamide BP 100 mg D-panthenol USP 5.0 mg Benzyl Alcohol BP (as preservative) 1.5% v/v Water for Injection BP q.s.
11.	Gentamicin Injection BP GETAMIN 2 ml Ampoules, 2 ml Vials and 10 ml /20 ml /30 ml Multi Dose Vials	Each ml contains: Gentamicin Sulfate BP equivalent to Gentamicin 40 mg Methylparaben BP (as preservative) 0.18% v/v Propylparaben BP (as preservative) 0.02 % v/v Water for Injection USP q.s.
12.	Cefoperazone and Sulbactam for Injection 250 mg / 250 mg BACPERAZONE 500 mg FOR I.M & I.V USE	Each vial contains Cefoperazone Sodium USP Equivalent to Cefoperazone 250 mg Sulbactam Sodium USP Equivalent to Sulbactam 250 mg
13.	Cefoperazone and Sulbactam for Injection 500 mg / 500 mg BACPERAZONE 1 g FOR I.M & I.V USE	Each vial contains Cefoperazone Sodium USP Equivalent to Cefoperazone 500 mg Sulbactam Sodium USP Equivalent to Sulbactam 500 mg

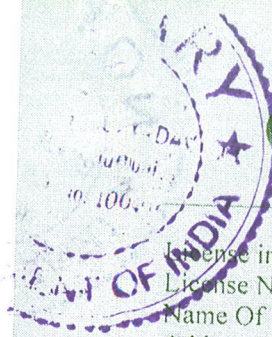
FOR GEPACH INTERNATIONAL


 PARTNER
 (Mr. Gulshan Tahaldas Gandhi)




 For Commissioner
 Food & Drugs Control Administration
 Gandhinagar, Gujarat State

18 AUG 2021 29 JUN 2024



GEPACH INTERNATIONAL

195, Rajkot Highway, Ta. Wadhwan, Surendranagar - 382 330.

License in Form No : 28-A
 License No : G/28A/5704-A
 Name Of Parent Firm : M/S Makcur Laboratories Limited
 Address Of Parent Firm : Block No: 46/4-7, Village Zak, Tal. Dehgam, Dist. Gandhinagar (Gujarat)

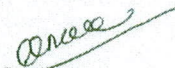
List Of Products Covered Under WHO-GMP Certificate

14.	Cefoperazone and Sulbactam for Injection 1 g / 1g BACPERAZONE 2 g FOR I.M & I.V USE	Each vial contains Cefoperazone Sodium USP Equivalent to Cefoperazone 1g Sulbactam Sodium USP Equivalent to Sulbactam 1g
15.	Meropenem for Injection USP 500 mg GENEM 500 mg FOR I.V. USE	Each vial contains: Sterile Meropenem Trihydrate USP Equivalent to anhydrous Meropenem 500 mg Sterile Sodium Carbonate USP (as buffer) Equivalent to Sodium content 45.1 mg
16.	Meropenem for Injection USP 1g GENEM 1 g FOR I.V. USE	Each vial contains: Sterile Meropenem Trihydrate USP Equivalent to anhydrous Meropenem 1g Sterile Sodium Carbonate USP (as buffer) Equivalent to Sodium content 90.2 mg
17.	Meropenem for Injection USP 500mg MEROGEP 500 mg FOR I.V. USE	Each vial contains: Sterile Meropenem Trihydrate USP Equivalent to anhydrous Meropenem 500 mg Sterile Sodium Carbonate USP (as buffer) Equivalent to Sodium content 45.1 mg
18.	Meropenem for Injection USP 1 gm MEROGEP 1 gm FOR I.V. USE	Each vial contains: Sterile Meropenem Trihydrate USP Equivalent to anhydrous Meropenem 1 gm Sterile Sodium Carbonate USP (as buffer) Equivalent to Sodium content 90.2 mg
19.	Ceftriaxone for Injection USP 1 g CEFATRIN 1 g FOR I.M & I.V USE	Each vial contains: Ceftriaxone Sodium USP Equivalent to Ceftriaxone (Anhydrous) 1 g
20.	Ceftriaxone for Injection USP 500mg CEFATRIN 500 mg FOR I.M & I.V USE	Each vial contains: Ceftriaxone Sodium USP Equivalent to Ceftriaxone (Anhydrous) 500 mg
21.	Ceftriaxone for Injection USP 250mg CEFATRIN 250 mg FOR I.M & I.V USE	Each vial contains: Ceftriaxone Sodium USP Equivalent to Ceftriaxone (Anhydrous) 250 mg

FOR GEPACH INTERNATIONAL


 PARTNER
 (Mr. Gulshan Tahaldas Gandhi)




 For Commissioner
 Food & Drugs Control Administration
 Gandhinagar, Gujarat State

1 8 AUG 2021 2 9 JUN 2024



GEPACH INTERNATIONAL

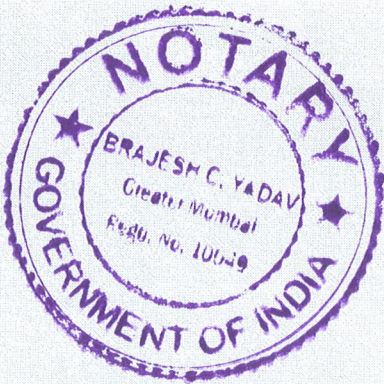
195, Rajkot Highway, Ta. Wadhwan, Surendranagar - 382 330.

Page 4 of 4

License in Form No : 28-A
 License No : G/28A/5704-A
 Name Of Parent Firm : M/S Makur Laboratories Limited
 Address Of Parent Firm : Block No: 46/4-7, Village Zak, Tal. Dehgam, Dist. Gandhinagar (Gujarat)

List Of Products Covered Under WHO-GMP Certificate

22.	Cefotaxime for Injection USP 1 g KEFOTEX 1 g FOR I.M & I.V USE	Each vial contains: Cefotaxime Sodium USP Equivalent to Cefotaxime 1 g
23.	Cefotaxime for Injection USP 500 mg KEFOTEX 500 mg FOR I.M & I.V USE	Each vial contains: Cefotaxime Sodium USP Equivalent to Cefotaxime 500 mg
24.	Cefotaxime for Injection USP 250 mg KEFOTEX 250 mg FOR I.M & I.V USE	Each vial contains: Cefotaxime Sodium USP Equivalent to Cefotaxime 250 mg
25.	Piperacillin And Tazobactam for Injection USP 2 g / 250 mg PIPRATAZ 2.25 g FOR I.V USE	Each vial contains Piperacillin Sodium USP Equivalent to Piperacillin 2 g Tazobactam Sodium USP Equivalent to Tazobactam 250 mg
26.	Piperacillin And Tazobactam for Injection USP 4 g / 500 mg PIPRATAZ 4.50 g FOR I.V USE	Each vial contains Piperacillin Sodium USP Equivalent to Piperacillin 4 g Tazobactam Sodium USP Equivalent to Tazobactam 500 mg
27.	Cefuroxime for Injection 750 mg SEFUROX 750 FOR I.M & I.V USE	Each vial contains: Cefuroxime Sodium USP Equivalent to Cefuroxime 750 mg
28.	Cefuroxime for Injection 1500 mg SEFUROX 1500 FOR I.M & I.V USE	Each vial contains: Cefuroxime Sodium USP Equivalent to Cefuroxime 1500 mg



CERTIFIED TRUE COPY
Brajesh C. Yadav
BRAJESH C. YADAV
 ADVOCATE & NOTARY
 GOVT OF INDIA
 Flat No. 505 Bldg No. 21-G Laxmi C.H.S.
 Sangharsh Nagar, Chandivali Farm Road
 Andheri (East) Mumbai 400 072

FOR GEPACH INTERNATIONAL

Gulshan Tahaldas Gandhi
 PARTNER
 (Mr. Gulshan Tahaldas Gandhi)



Sanjeev
 For Commissioner
 Food & Drugs Control Administration
 Gandhinagar, Gujarat State

18 AUG 2021 29 JUN 2024



PIPRATAZ 4.5g

Piperacillin and Tazobactam for Injection USP 4.5g Module I

1. ADMINISTRATIVE INFORMATION AND PRESCRIBING INFORMATION

1.3. ADMINISTRATIVE INFORMATIONS

1.3.2. Manufacturing License

Enclosed

RETENTION OF LICENCE

Retention of Loan Licence to manufacture for sale (or for distribution) of drugs specified in Schedule C, C (1) excluding those specified in schedule X

Certified that Licence in Form 28A, No: G/28A/5704-A, Granted on the Date: 15/09/2015

To M/s. GEPACH INTERNATIONAL, 195, RAJKOT HIGHWAY, TAL.- WADHWAN SURENDRANAGAR - 363 020.

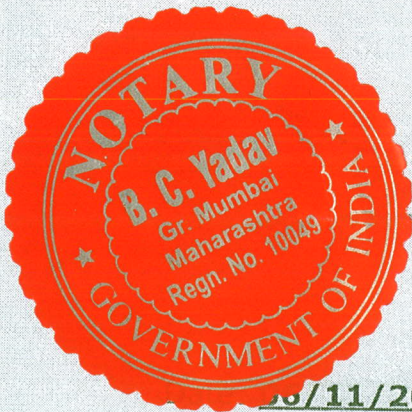
for the manufacture of the following drugs being drugs specified in schedules C & C(1) (Excluding those specified in sch. X) to the Drugs and Cosmetics Rules 1945 at BLOCK NO. 46 / 4 - 7, DEHGAM ROAD, VILLAGE - ZAK, TAL. - DEHGAM, DIST. - GANDHINAGAR - 382 330.

C/o. M/s. MAKCUR LABORATORIES LTD.

has been retained from: 15/09/2020 To 14/09/2025

Name(s) of drugs as retained (each item to be separately specified) : **As per list Approved & Annexed**
Names of approved competent technical staff as retained : **Approved technical person of**

**M/s. MAKCUR LABORATORIES LTD.
ZAK, DIST. - GANDHINAGAR**



Signature :

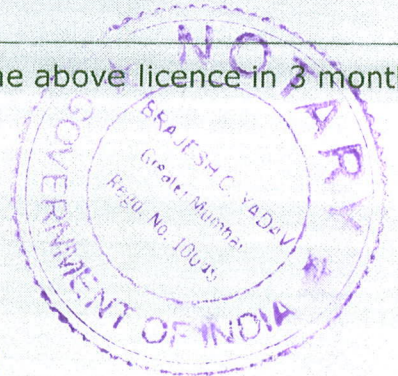
Designation :

(Dr. H. G. KOSHIA)
Commissioner,

Food & Drugs Control Administration,
Gujarat State

15/11/2020

Note: You are requested to apply for the Retention of the above licence in 3 months before its Validity Expires.



GEPACH INTERNATIONAL

Regd. Office : B - 13, Chand Society, Juhu Church Road, Juhu, Mumbai - 400 049, INDIA
 Corp. Office : 318/22-24, Kakad Corner, Sir M.V. Road, Andheri (E) Mumbai-400 059 INDIA
 Tel. : + 91 - 22 - 28210789, 66910077, 67022475 / Fax : + 91 - 22 - 28210814
 Email : Info@gepach.com / www.gepach.com

License in Form No : 28-A
 License No : G/28A/5704-A
 Name Of Parent Firm : M/S Makcur Laboratories Limited
 Address Of Parent Firm : Block No: 46/4-7, Village Zak, Tal. Dehgam, Dist. Gandhinagar (Gujarat)

No.	Product	Composition
1.	Bupivacaine Hydrochloride Injection BP GECAINE 10 ml /20 ml /30 ml Vials	Each ml contains: Bupivacaine Hydrochloride BP eq. to Anhydrous Bupivacaine Hydrochloride 5.0mg Sodium Chloride BP 8.0 mg Methyl Paraben BP(As Preservative) 1.0 mg Water for Injection BP q.s.
2.	Bupivacaine Hydrochloride with Dextrose Injection BP GECAINE HEAVY 4 ml Ampoules	Each ml contains: Bupivacaine Hydrochloride BP eq. to Anhydrous Bupivacaine Hydrochloride 5.0 mg Dextrose USP (Monohydrate) 80 mg Water for Injection BP q.s.
3.	Dexamethasone Sodium Phosphate Injection USP DEXAGEP 2 ml Ampoules, 2 ml & 10 ml Vials	Each ml contains: Dexamethasone Sodium Phosphate USP eq to Dexamethasone Phosphate 4.0 mg Methylparaben BP (As Preservative) 1.5 mg Propylparaben BP (As Preservative) 0.2 mg Water for Injection USP q.s.
4.	Furosemide Injection BP FUSIMID 2 ml Ampoules	Each ml contains: Furosemide BP 10 mg Water for Injection BP q.s.
5.	Iron Sucrose Injection USP SUCROS 5 ml Ampoules	Each ml contains: Ferric Hydroxide in complex with Sucrose equivalent to Elemental Iron 20 mg Water for Injection BP q.s.
6.	Sterile Noradrenaline Concentrate BP 1mg/ml NOREPH 2 ml Ampoules	Each ml contains: Noradrenaline Bitartrate BP equivalent to Noradrenaline 1 mg Water for Injection BP q.s.
7.	Tramadol Hydrochloride Injection DOLORAM 1 ml & 2 ml Ampoules	Each ml contains: Tramadol Hydrochloride BP 50 mg Water for Injection BP q.s.
8.	Paracetamol Injection SITAMOL 2 ml Ampoules	Each ml contains: Paracetamol BP 150 mg Benzyl Alcohol BP (as preservative) 2% v/v Water for Injection BP q.s.
9.	Ascorbic Acid Injection BP SEEVIT 5 ml Ampoules	Each ml contains: Ascorbic Acid BP 100 mg Sodium Bicarbonate BP for pH q.s. Water for Injection BP q.s.

FOR GEPACH INTERNATIONAL

PARTNER

(Mr. Gulshan Tahaldas Gandhi)



For Commissioner
 Food & Drugs Control Administration
 Gandhinagar, Gujarat State

15 SEP 2020 to 14 SEP 2025 Page 1 of 4

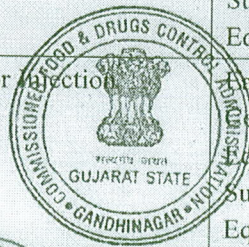
Factory : Plot No. A-10 & A-11, Industrial Area - Indore Special Economic Zone, Phase-II, Pithampur,
 Dist. Dhar, Madhya Pradesh - 454 775

GEPACH INTERNATIONAL

Regd. Office : B - 13, Chand Society, Juhu Church Road, Juhu, Mumbai - 400 049, INDIA
 Corp. Office : 318/22-24, Kakad Corner, Sir M.V. Road, Andheri (E) Mumbai-400 059 INDIA
 Tel. : + 91 - 22 - 28210789, 66910077, 67022475 / Fax : + 91 - 22 - 28210814
 Email : Info@gepach.com / www.gepach.com

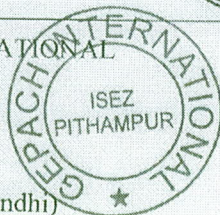
License in Form No : 28-A
 License No : G/28A/5704-A
 Name Of Parent Firm : M/S Makcur Laboratories Limited
 Address Of Parent Firm : Block No: 46/4-7, Village Zak, Tal. Dehgam, Dist. Gandhinagar (Gujarat)

No.	Product	Composition
10.	Gentamicin Injection BP GETAMIN 2 ml Ampoules, 2 ml Vials and 10 ml /20 ml /30 ml Multi Dose Vials	Each ml contains: Gentamicin Sulfate BP 40 mg equivalent to Gentamicin Methylparaben BP (as preservative) 0.18% v/v Propylparaben BP (as preservative) 0.02 %v/v Water for Injection USP q.s.
11.	Diclofenac Sodium Injection DIKLO 3 ml Ampoules Not For Veterinary Use	Each ml contains: Diclofenac Sodium BP 25 mg Benzyl Alcohol BP (as preservative) 4% v/v Water for Injection BP q.s.
12.	Vitamin B-Complex Injection BEEVIT 10 /30 ml Multi Dose Vials	Each ml contains: Thiamine Hydrochloride BP 10 mg Riboflavin BP 2.0 mg Pyridoxine Hydrochloride BP 2.0 mg Nicotinamide BP 100 mg D-panthenol USP 5.0 mg Benzyl Alcohol BP (as preservative) 1.5% v/v Water for Injection BP q.s.
13.	Cefoperazone and Sulbactam for Injection 250 mg / 250 mg BACPERAZONE 500 mg FOR I.M & I.V USE	Each vial contains Cefoperazone Sodium USP 250mg Equivalent to Cefoperazone Sulbactam Sodium USP 250 mg Equivalent to Sulbactam
14.	Cefoperazone and Sulbactam for Injection 500 mg / 500 mg BACPERAZONE 1 g FOR I.M & I.V USE	Each vial contains Cefoperazone Sodium USP 500mg Equivalent to Cefoperazone Sulbactam Sodium USP 500 mg Equivalent to Sulbactam
15.	Cefoperazone and Sulbactam for Injection 1 g / 1g BACPERAZONE 2 g FOR I.M & I.V USE	Each vial contains Cefoperazone Sodium USP 1g Equivalent to Cefoperazone Sulbactam Sodium USP 1g Equivalent to Sulbactam



FOR GEPACH INTERNATIONAL

(Signature)
 PARTNER
 (Mr. Gulshan Tahaldas Gandhi)



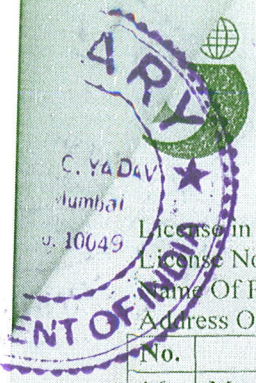
(Signature)
 For Commissioner
 Food & Drugs Control Administration
 Gandhinagar, Gujarat State

15 SEP 2020 / 14 SEP 2025 Page 2 of 4

Factory : Plot No. A-10 & A-11, Industrial Area - Indore Special Economic Zone, Phase-II, Pithampur,
 Dist. Dhar, Madhya Pradesh - 454 775

GEPACH INTERNATIONAL

Regd. Office : B - 13, Chand Society, Juhu Church Road, Juhu, Mumbai - 400 049, INDIA
 Corp. Office : 318/22-24, Kakad Corner, Sir M.V. Road, Andheri (E) Mumbai-400 059 INDIA
 Tel. : + 91 - 22 - 28210789, 66910077, 67022475 / Fax : + 91 - 22 - 28210814
 Email : Info@gepach.com / www.gepach.com

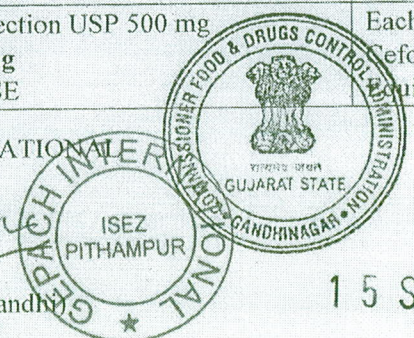


License in Form No : 28-A
 License No : G/28A/5704-A
 Name Of Parent Firm : M/S Makcur Laboratories Limited
 Address Of Parent Firm : Block No: 46/4-7, Village Zak, Tal. Dehgam, Dist. Gandhinagar (Gujarat)

No.	Product	Composition
16.	Meropenem for Injection USP 500 mg GENEM500 mg FOR I.V. USE	Each vial contains: Sterile Meropenem Trihydrate USP Equivalent to anhydrous Meropenem 500 mg Sterile Sodium Carbonate USP (as buffer) Equivalent to Sodium content 45.1 mg
17.	Meropenem for Injection USP 1g GENEM1 g FOR I.V. USE	Each vial contains: Sterile Meropenem Trihydrate USP Equivalent to anhydrous Meropenem 1g Sterile Sodium Carbonate USP (as buffer) Equivalent to Sodium content 90.2 mg
18.	Meropenem for Injection USP 500mg MEROGEP 500 mg FOR I.V. USE	Each vial contains: Sterile Meropenem Trihydrate USP Equivalent to anhydrous Meropenem 500mg Sterile Sodium Carbonate USP (as buffer) Equivalent to Sodium content 45.1 mg
19.	Meropenem for Injection USP 1 gm MEROGEP1 gm FOR I.V. USE	Each vial contains: Sterile Meropenem Trihydrate USP Equivalent to anhydrous Meropenem 1 gm Sterile Sodium Carbonate USP (as buffer) Equivalent to Sodium content 90.2 mg
20.	Ceftriaxone for Injection USP 1 g CEFATRIN1 g FOR I.M & I.V USE	Each vial contains: Ceftriaxone Sodium USP Equivalent to Ceftriaxone (Anhydrous) 1 g
21.	Ceftriaxone for Injection USP 500mg CEFATRIN500 mg FOR I.M & I.V USE	Each vial contains: Ceftriaxone Sodium USP Equivalent to Ceftriaxone (Anhydrous) 500 mg
22.	Ceftriaxone for Injection USP 250mg CEFATRIN 250 mg FOR I.M & I.V USE	Each vial contains: Ceftriaxone Sodium USP Equivalent to Ceftriaxone (Anhydrous) 250mg
23.	Cefotaxime for Injection USP 1 g KEFOTEX 1 g FOR I.M & I.V USE	Each vial contains: Cefotaxime Sodium USP Equivalent to Cefotaxime 1 g
24.	Cefotaxime for Injection USP 500 mg KEFOTEX 500 mg FOR I.M & I.V USE	Each vial contains: Cefotaxime Sodium USP Equivalent to Cefotaxime 500 mg

FOR GEPACH INTERNATIONAL

PARTNER
 (Mr. Gulshan Tahaldas Gandhi)



For Commissioner
 Food & Drugs Control Administration
 Gandhinagar, Gujarat State

15 SEP 2020 11 4 SEP 2025 Page 3 of 4

Factory : Plot No. A-10 & A-11, Industrial Area - Indore Special Economic Zone, Phase-II, Pithampur,
 Dist. Dhar, Madhya Pradesh - 454 775

GEPACH INTERNATIONAL

Regd. Office : B - 13, Chand Society, Juhu Church Road, Juhu, Mumbai - 400 049, INDIA

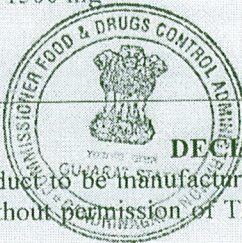
Corp. Office : 318/22-24, Kakad Corner, Sir M.V. Road, Andheri (E) Mumbai-400 059 INDIA

Tel. : + 91 - 22 - 28210789, 66910077, 67022475 / Fax : + 91 - 22 - 28210814

Email : Info@gepach.com / www.gepach.com

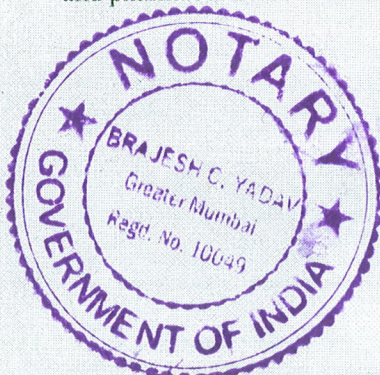
License in Form No : 28-A
 License No : G/28A/5704-A
 Name Of Parent Firm : M/S Makcur Laboratories Limited
 Address Of Parent Firm : Block No: 46/4-7, Village Zak, Tal. Dehgam, Dist. Gandhinagar (Gujarat)

No.	Product	Composition
25.	Cefotaxime for Injection USP 250 mg KEFOTEX 250 mg FOR I.M & I.V USE	Each vial contains: Cefotaxime Sodium USP Equivalent to Cefotaxime 250 mg
26.	Piperacillin And Tazobactam for Injection USP 2 g / 250 mg PIPRATAZ 2.25 g FOR I.V USE	Each vial contains Piperacillin Sodium USP Equivalent to Piperacillin 2 g Tazobactam Sodium USP Equivalent to Tazobactam 250mg
27.	Piperacillin And Tazobactam for Injection USP 4 g / 500 mg PIPRATAZ 4.50 g FOR I.V USE	Each vial contains Piperacillin Sodium USP Equivalent to Piperacillin 4 g Tazobactam Sodium USP Equivalent to Tazobactam 500mg
28.	Cefuroxime for Injection 750 mg SEFUROX 750 FOR I.M & I.V USE	Each vial contains: Cefuroxime Sodium USP Equivalent to Cefuroxime 750 mg
29.	Cefuroxime for Injection 1500 mg SEFUROX 1500 FOR I.M & I.V USE	Each vial contains: Cefuroxime Sodium USP Equivalent to Cefuroxime 1500 mg



DECLARATION

- The above is the only product to be manufactured by us at present. Any addition hereto or deletion there from shall not be done without permission of The Commissioner, Food & Drugs Control Administration, Gandhinagar.
- We declare that the product is safe for use in context of active ingredients, vehicles, excipients, additives and pharmaceuticals aids used in formulation.



CERTIFIED TRUE COPY
Brajesh C. Yadav
BRAJESH C. YADAV
 ADVOCATE & NOTARY
 GOVT OF INDIA
 Flat No. 505 Bldg No. 21-G, Laxmi CHS,
 Sangharsh Nagar, Chandivali Farm Road,
 Andheri (East) Mumbai - 400 027.

FOR GEPACH INTERNATIONAL

Gulshan Tahaldas Gandhi
 PARTNER
 (Mr. Gulshan Tahaldas Gandhi)



For Commissioner
 Food & Drugs Control Administration
 Gandhinagar, Gujarat State

15 SEP 2020 to 14 SEP 2025 Page 4 of 4

Factory : Plot No. A-10 & A-11, Industrial Area - Indore Special Economic Zone, Phase-II, Pithampur,
 Dist. Dhar, Madhya Pradesh - 454 775



PIPRATAZ 4.5g

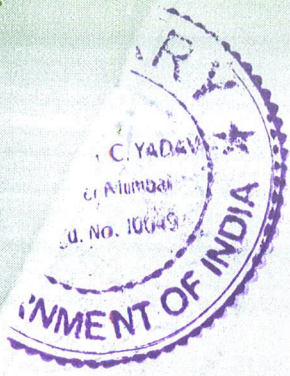
Piperacillin and Tazobactam for Injection USP 4.5g Module I

1. ADMINISTRATIVE INFORMATION AND PRESCRIBING INFORMATION

1.3 ADMINISTRATIVE INFORMATIONS

1.3.3 Free Sale Certificate

Enclosed



No. MFG/FSC/GEPACH/MAKCUR/2020/ /B
The Commissioner
Food & Drugs Control Administration
Block No: 8, First Floor
Dr. Jivraj Mehta Bhawan
Gandhinagar
Date:

119577
27 NOV 2020

FREE SALE CERTIFICATE

This is to certify that M/S GEPACH INTERNATIONAL, 195, Rajkot Highway, Ta. Wadhwan, Surendranagar - 363 020, Gujarat & Regd. Office at: B-13, Chand Society, Juhu Church Road, Juhu, Mumabai-400049, Maharashtra is holding valid drug Licence in Form no. 28-A bearing Licence no. G/28A/5704-A issued on 15/09/2015 and valid up to 14/09/2025 at Block No: 46/4-7, Dehgam Road, Zak Village, Ta: Dehgam Dist: Gandhinagar by this administration under the provision of Drugs and Cosmetic Act 1940 and the rules there under.

Under the above licence the firm is permitted to manufacture & market product listed below to be exported freely. Such types of similar products are available in country of origin subject to laws of land in question.

NO.	NAME OF PRODUCT	FORMULA
1.	Piperacillin And Tazobactam for Injection USP 2 g / 250 mg PIPRATAZ 2.25 g FOR I.V USE	Each vial contains Piperacillin Sodium USP 2 g Equivalent to Piperacillin Tazobactam Sodium USP 250 mg Equivalent to Tazobactam
2.	Piperacillin And Tazobactam for Injection USP 4 g / 500 mg PIPRATAZ 4.50 g FOR I.V USE	Each vial contains Piperacillin Sodium USP 4 g Equivalent to Piperacillin Tazobactam Sodium USP 500 mg Equivalent to Tazobactam
3.	Cefuroxime for Injection 750 mg SEFUROX 750 FOR I.M & I.V USE	Each vial contains: Cefuroxime Sodium USP 750 mg Equivalent to Cefuroxime
4.	Cefuroxime for Injection 1500 mg SEFUROX 1500 FOR I.M & I.V USE	Each vial contains: Cefuroxime Sodium USP 1500 mg Equivalent to Cefuroxime

This is also certified that manufacturing plant in which the product is manufactured is subjected to regular inspection at suitable intervals.

This certificate is valid for two years from the date of issue.



For Commissioner,
Food & Drugs Control Administration,
Gandhinagar, Gujarat State



PIPRATAZ 4.5g

Piperacillin and Tazobactam for Injection USP 4.5g Module I

1. ADMINISTRATIVE INFORMATION AND PRESCRIBING INFORMATION

1.3 ADMINISTRATIVE INFORMATIONS

1.3.4 Certificate of Pharmaceutical Product

Enclosed

Certificate of a Pharmaceuticals Product

This certificate conforms to the format recommended by the World Health Organization
(General Instruction and explanatory notes attached)

No. of Certificate: MFG/WHO-COPP/GEPACH/2021/

070395

Valid up to: 29/06/2024

Exporting (Certifying) Country: INDIA

Importing (Requesting) Country: OTHER THEN INDIA

1. Name and dosage form of product:
(Brand Name if any)

Piperacillin and Tazobactam for Injection USP

4 g / 500 mg

PIPRATAZ 4.50 G

Each vial contains:

Piperacillin Sodium USP

Equivalent to Piperacillin 4 g

Tazobactam Sodium USP

Equivalent to Tazobactam 500 g

1.1 Active Ingredient(s)² and amount(s)³ per unit dose

For complete composition including excipients, see attached⁴ (Yes/No) : NA

1.2 Is this product licensed to be placed on the market for use in the exporting country?⁵ Yes No

1.3 Is this product actually on the market in the exporting country?⁶ Yes No Unknown

If the answer to 1.2 is yes, continue with section 2A and omit section 2B.
If the answer to 1.2 is no, omit section 2A and continue with section 2B.

2A.

1 Number of Product license & date of Issue⁷
G/28A/5704-A, Dated 15/09/2015

2 Product license holder (Name and address)
GEPACH INTERNATIONAL
195, Rajkot Highway, Ta. Wadhwan,
Surendranagar - 363 020, Gujarat, India.
Mfg. At: 46/4-7, Vill. Zak, Ta. Dehgam, Dist.
Gandhinagar, Gujarat, India.

3. Status of Product license holder
Manufacturer of dosage form

3.1 For categories b and c the name and address of the
manufacturer producing the dosage form are⁹
: Not applicable

4 Is summary basis approval appended?¹⁰
Yes No

5 Is the attached, official approved product
information complete and consonant with the
license?¹¹
Yes No Not provided

6 Applicant for certificate, if different from license
holder¹²: Not applicable (name and address)

3. Does the certifying authority arrange for periodic inspection¹³ of the
manufacturing plant in which the dosage form is produced?
Yes No Not applicable

If no or not applicable proceed to question

3.1 Periodicity of routine inspections (years) : Once in a year

3.2 Has the manufacture of this type of dosage form been inspected?
Yes No

3.3 Do the facility and operations conform to GMP recommended by the World Health Organization?
Yes No

4. Does the information submitted by the applicant satisfy the certifying authority on all aspects of the
manufacture of the product? If no, explain:
Yes No

2B.

1 Applicant for Certificate (name and address)
NA

2 Status of Applicant⁸ (a/b/c) NA
a. b. c.

2.1 For categories b and c the name and address of
the manufacturer producing the dosage form
are⁹ : NA

3 Why is authorization lacking? NA

Not required

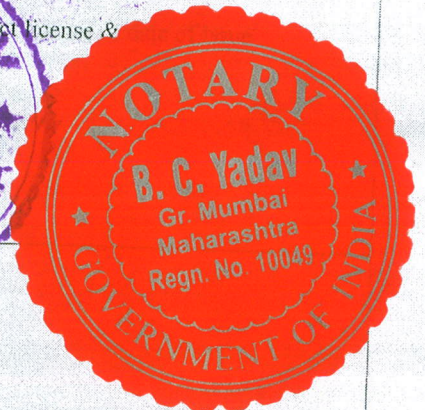
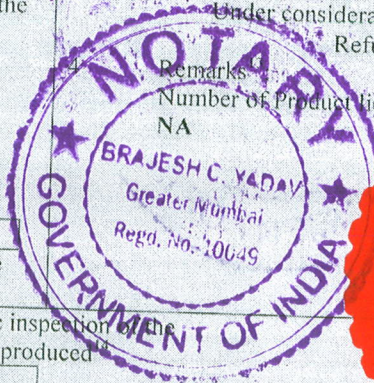
Not requested

Under consideration

Refused

Remarks

Number of Product license &
NA



Address of certifying authority:
Office of The Commissioner
Food & Drugs Control Administration,
Block No. 8, 1st Floor,
Dr. Jivraj Mehta Bhavan,
Gandhinagar, Gujarat State, INDIA.
Phone: +91-79232-54571
Fax: +91-79232-53399



Signature:

Mr. H. L. RAVAT

[Signature]
Deputy Commissioner
Food & Drug Control Administration
Gujarat State

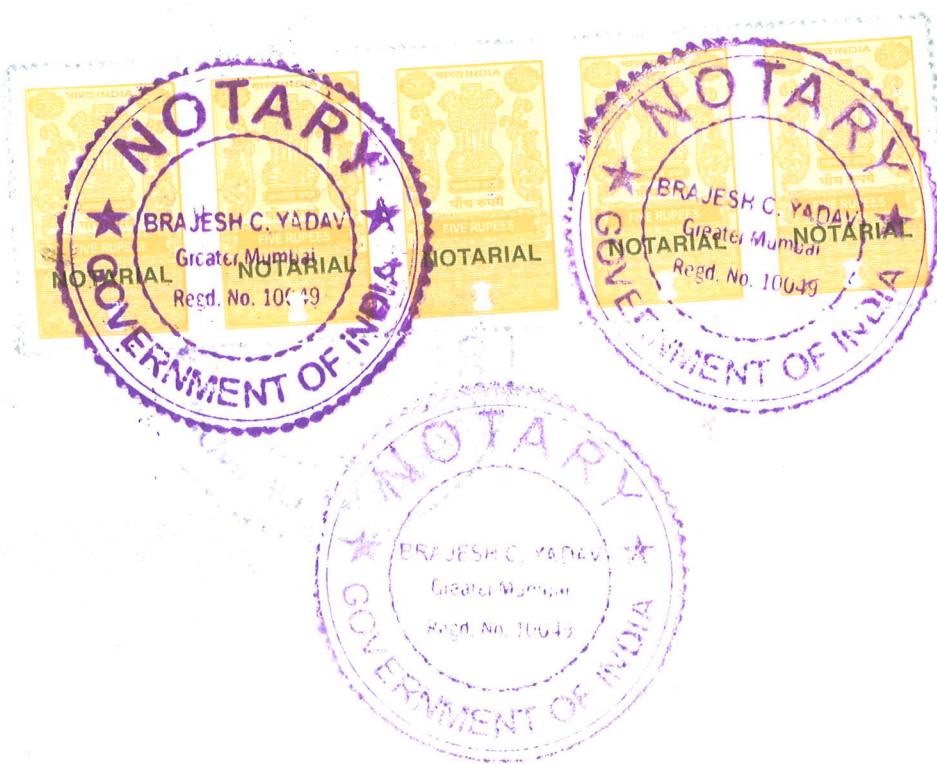
Approval Date:

31 AUG 2021

CERTIFIED TRUE COPY

BRAJESH C. YADAV
ADVOCATE & NOTARY
GOVT OF INDIA

Flat No. 505 Bldg No. 21-G, Laxmi CHS,
Sangharsh Nagar, Chandivali Farm Road,
Andheri (East) Mumbai - 400 072



NOTARY
BRAJESH C. YADAV
Greater Mumbai
Regd. No. 10049



PIPRATAZ 4.5g

Piperacillin and Tazobactam for Injection USP 4.5g Module I

1. ADMINISTRATIVE INFORMATION AND PRESCRIBING INFORMATION

1.3 ADMINISTRATIVE INFORMATIONS

1.3.5 Certificate of Authorization Issued by other Countries

Sr. No	Name of Country	Validity
1.0	Ivory Coast	06.02.2024
2.0	Mali	31.12.2023

Abidjan, le 30 JUL. 2019

N° 2055 / MSHP/DGS/DPML/DAR

Objet : Notification des conclusions de
la session du 06 Février 2019

Monsieur le Pharmacien Responsable,

Suite aux travaux de la Commission Nationale du Médicaments au titre de la première ordinaire de l'année 2019 et à votre correspondance citée en référence, enregistrée sous le N° 4765/DPML du 06 Juin 2018 relative au prix fournisseur hors taxe et suite aux résultats concluants de l'expertise analytique de vos produits pharmaceutiques, selon les recommandations de la commission d'enregistrement des médicaments au titre de la deuxième session ordinaire de l'année 2015 (Cf. notification N°1088/MSHP/DGS/DPM/DAR/PJK du 24/05/18); J'ai l'honneur de vous faire connaître que le Ministère chargé de la Santé accorde le visa à vos produits pharmaceutiques ci-après désignés :

Dénomination	DCI	Conditions de délivrance	PFHT (FCFA)
CEFIDIS 100 mg/5 ml poudre pour suspension buvable flacon de 30 ml	Cefixime	Liste I	1.017,74
PIPRATAZ 4 g/0,5g I.V poudre pour solution pour perfusion boite de 1 flacon de poudre	Piperacilline/Tazobactam	Liste I	5.252,87

L'attestation d'enregistrement de vos produits est jointe en annexe.

Les arrêtés interministériels délivrés en pareil cas vous parviendront ultérieurement.

Veillez agréer, Monsieur le Pharmacien Responsable, l'expression de ma considération distinguée.


Le Directeur
Docteur DUNCAN A. Rachel

Monsieur le Pharmacien Responsable
Laboratoires **GEPACH INTERNATIONAL**
B-13, CHAND SOCIETY, JUHU CHURCH ROAD
JUHU, MUMBAI-400 049
INDE



DECISION N° 2018 002221 /MSHP- SG DU 31 DEC 2018
PORTANT AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DE PRODUITS
PHARMACEUTIQUES

LE MINISTRE DE LA SANTE ET DE L'HYGIENE PUBLIQUE,

- Vu la Constitution ;
- Vu le Décret N° 04-557/P-RM du 1^{er} décembre 2004 instituant l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des médicaments à usage humain et vétérinaire ;
- Vu le Décret N° 2018-0712/P-RM du 09 septembre 2018, portant nomination des membres du Gouvernement ;
- Vu l'Arrêté N°05-1504/MS-SG du 13 juin 2005 portant nomination des Experts membres de la Commission Nationale des Autorisations de Mise sur le Marché des médicaments à usage humain et vétérinaire ;
- Vu l'Arrêté Interministériel N° 05-2203/MS-MEP-SG du 20 septembre 2005 déterminant les modalités de demande des Autorisations de Mise sur le Marché des médicaments à usage humain et vétérinaire ;
- Vu la Demande des Laboratoires intéressés et les dossiers techniques annexés ;
- Vu l'Avis favorable de la Commission Nationale des AMM.

DECIDE

Article 1^{er} : L'autorisation de mise sur le marché (AMM) est accordée aux laboratoires :
GEPACH INTERNATIONAL, domicilié à 318/22-24, kakad Corner, Sir M.V. Road, Andheri
(E), Mumbai-400 059, INDIA.

Pour le débit à titre onéreux ou gratuit de produits pharmaceutiques pour la spécialité :
PIPRATAZ 4, 5 g poudre pour solution injectable, boîte de 1 flacon de 30 ml

Fabricant :

GEPACH INTERNATIONAL B-13, Chand society, Juhu Church road, Mumbai 400 049,
INDIA.

Dont la composition en principe(s) actif(s) est :

Pour un flacon :

Pipéracilline (sous forme de sel de sodium)

Equivalent à

4 g

Tazobactam (sous forme de sel de sodium)

Equivalent à

0,5 g

Article 2 : Ladite spécialité répond à la composition mentionnée dans le dossier technique.

MINISTERE DE LA SANTE
ET DE L'HYGIENE PUBLIQUE

SECRETARIAT GENERAL

DIRECTION DE LA PHARMACIE
ET DU MEDICAMENT

REPUBLIQUE DU MALI
UN PEUPLE – UN BUT – UNE FOI

Bamako, le 02 MAI 2019

LE DIRECTEUR DE LA PHARMACIE
ET DU MEDICAMENT

(-)

MONSIEUR LE RESPONSABLE DES LABORATOIRES
GEPACH INTERNATIONAL 318/22-24, kakad Corner, Sir M.V.
Road, Andheri (E), Mumbai-400 059, INDIA.

Objet : Notification d'Autorisation de Mise sur le Marché

Monsieur,

Suite à la session de la commission des AMM tenue les 08 et 09 août 2018 et à l'avis favorable après réexamen du dossier, j'ai le plaisir de vous notifier par la présente que l'Autorisation de Mise sur le Marché pour la république du Mali est accordée pour la spécialité :

PIPRATAZ 4, 5 g poudre pour solution injectable, boîte de 1 flacon de 30 ml

Fabricant:

GEPACH INTERNATIONAL B-13, Chand society, Juhu Church road, Mumbai 400 049, INDIA.

Dont la composition en principes actifs est :

Pour un flacon :

Pipéracilline (sous forme de sel de sodium)

Equivalent à

4 g

Tazobactam (sous forme de sel de sodium)

Equivalent à

0,5 g

Et le PGHT est :

2 623,83 FCFA


Sous le N° 19 – 0462 du 13 février 2019 suivant Décision ministérielle N° 2018-002221/MSHP-SG du 31 décembre 2018.

J'insiste particulièrement sur les points suivants :

1. Toute modification affectant cette spécialité (formulation, présentation, conditionnement, durée de conservation, transfert d'AMM...) est subordonnée à l'autorisation du Ministère Malien de la Santé,
2. Les échantillons gratuits destinés au corps médical doivent être conformes à la législation Malienne en vigueur,
3. L'étiquetage de cette spécialité doit être conforme à la législation en vigueur et tout particulièrement concernant le régime des substances vénéneuses, l'obligation d'informer le public contre l'usage abusif et incontrôlé du médicament,
4. La date limite d'utilisation doit être portée sur l'emballage extérieur ainsi que le conditionnement interne de la spécialité.

Veuillez agréer, Monsieur le Responsable, l'expression de mes salutations distinguées.

LE DIRECTEUR


Dr Yaya COULIBALY

Chevalier de l'Ordre du Mérite de la Santé



Article 3 : Le demandeur est tenu de respecter strictement les spécifications contenues dans les dossiers présentés à la Commission Nationale des AMM. Toute modification se rapportant à l'une de ces spécifications doit être portée à la connaissance du Ministère chargé de la Santé.

Article 4 : La durée de validité de l'autorisation de mise sur le marché est de cinq (5) ans pour compter de la date de signature de la présente décision.

Article 5 : La Direction de la Pharmacie et du Médicament et les Etablissements d'Importation des Produits Pharmaceutiques sont chargés de veiller à l'application correcte de la présente Décision qui sera enregistrée et communiquée partout où besoin sera.

Bamako, le 31 DEC 2018

AMPLIATIONS :

Original	1
T/ Gouvernorats	11
I.S.	1
Ttes D. Nles MSHP	6
Ordres prof. Santé	5
Intéressé et Dossier	2
Archive	1
J.O.	1

Le ministre,



[Handwritten signature]
Pr. Samba Ousmane SOW
Officier de l'Ordre National

Montant.....	300.000.000 F.C.F.A.
Date le.....	11/10/2018
Nom Dosage et Présentation du Produit	PIPRATAZ 4,5g Poudre pour solut ^e infec, boîte de 1 flacon de 30ml.
Laboratoire	GEPACH International
N° du Quittancier.....	0211.573
Signature.....	<i>[Handwritten signature]</i>



PIPRATAZ 4.5g

Piperacillin and Tazobactam for Injection USP 4.5g Module I

ARTWORK



PIPRATAZ 4.5g

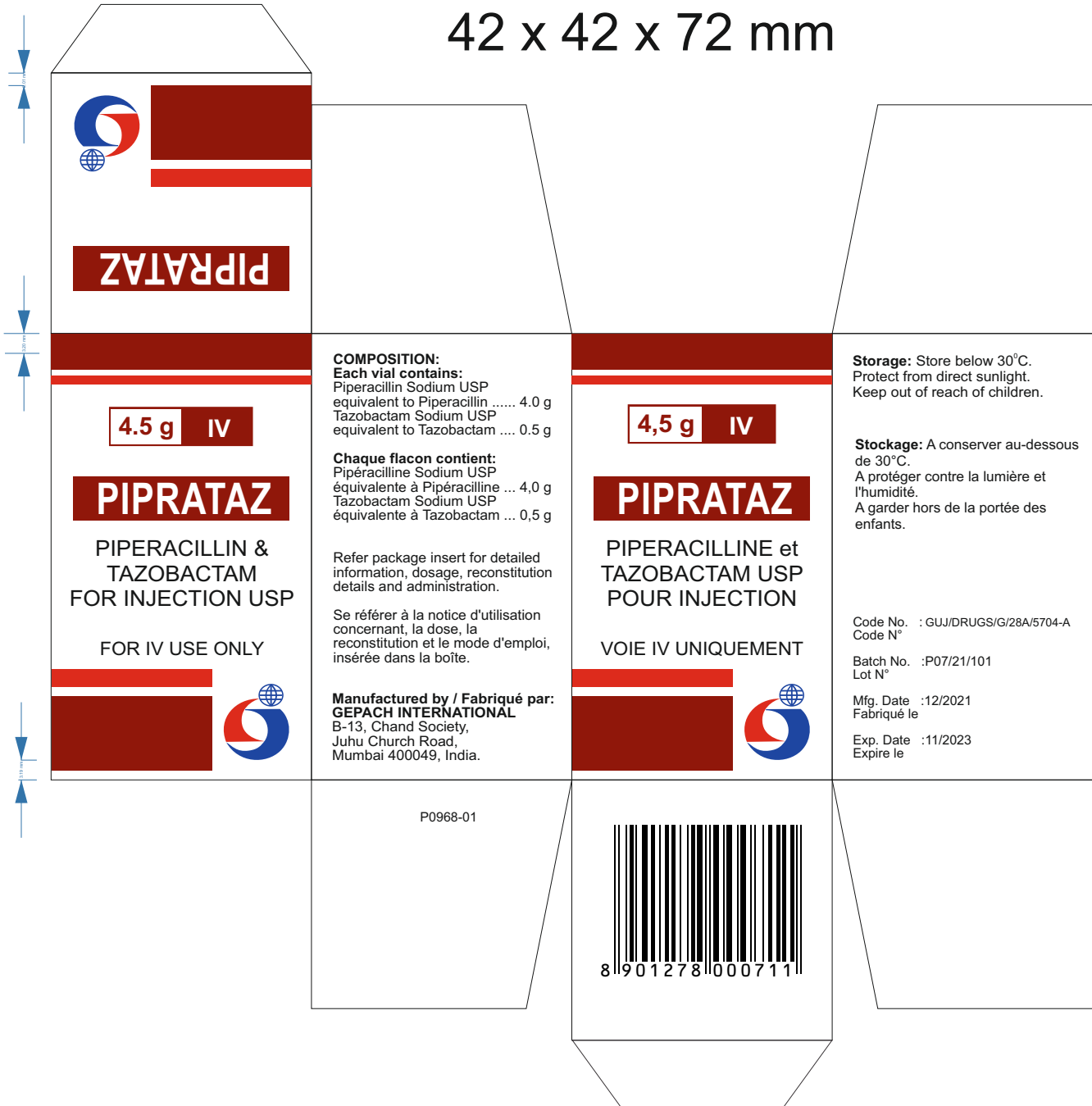
Piperacillin and Tazobactam for Injection USP 4.5g Module I





Artworks

Pack cartons:

Enclosed

42 x 42 x 72 mm



-  C-0 M-100 Y-100 K-50
-  C-0 M-100 Y-100 K-0
-  C-100 M-80 Y-0 K-0
-  C-0 M-0 Y-0 K-100



PIPRATAZ 4.5g

Piperacillin and Tazobactam for Injection USP 4.5g Module I

Artworks

Labels:

Enclosed

Composition

Each vial contains:
Piperacillin Sodium USP 4.0 g
equivalent to Piperacillin 4.0 g
Tazobactam Sodium USP 0.5 g
equivalent to Tazobactam 0.5 g

Chaque flacon contient:
Pipéracilline Sodium USP 4.0 g
équivalente à Pipéracilline 4.0 g
Tazobactam Sodium USP 0.5 g
équivalente à Tazobactam 0.5 g

[Echantillon médical gratuit]

Manufactured by / Fabriqué par:
GEPACH INTERNATIONAL
B-13, Chand Society, Juhu Church
Road, Mumbai - 400 049, India.

PIPATAZ

Piperacillin & Tazobactam
for Injection USP
Pipéracilline et Tazobactam
USP pour Injection

4.5 g IV

Refer package insert for detailed information,
dosage, reconstitution details and administration.
Se référer à la notice d'utilisation concernant, la
dose, la reconstitution et le mode d'emploi,
insérée dans la boîte.

Storage:
Store Below 30°C. Protect from direct sunlight.
Keep out of reach of children.

Stockage:
A conserver au-dessous de 30°C.
A protéger contre la lumière et l'humidité.
A garder hors de la portée des enfants.

Code No. : GUJ/DRUGS/G/28A/5704-A
Code N° :
Batch No. :
Lot N° :
Mfg. Date :
Fabricus le :
Exp. Date :
Expire le :

POD89

33(H)*95(L) mm



C-0 M-100 Y-100 K-50



C-0 M-100 Y-100 K-0



C-100 M-80 Y-0 K-0



C-0 M-0 Y-0 K-100



PIPRATAZ 4.5g

Piperacillin and Tazobactam for Injection USP 4.5g Module I

Artworks

Pack Insert:

Enclosed

**PIPRATAZ 4.5 g
Piperacillin & Tazobactam for Injection USP**

Pipratraz 4.5 g is indicated for Severe pneumonia including hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia Complicated urinary tract infections (including pyelonephritis), Complicated intra-abdominal infections, Complicated skin and soft tissue infections (including diabetic foot infections). The selection of Pipratraz 4.5 g to treat an individual patient should take into account the appropriateness of using a broad-spectrum semi-synthetic penicillin based on factors such as the severity of the infection and the prevalence of resistance to other suitable antibacterial agents.

HIGHLIGHTS:

Piperacillin, a broad spectrum, semi-synthetic penicillin active against many Gram-positive and Gram-negative aerobic and anaerobic bacteria, exerts bactericidal activity by inhibition of both septum and cell wall synthesis. Tazobactam extends the antibiotic spectrum of piperacillin to include many beta-lactamase producing bacteria that have acquired resistance to piperacillin alone.

COMPOSITION:

Each vial contains:
Piperacillin sodium USP equivalent to Piperacillin.....4.0g
Tazobactam sodium USP equivalent to Tazobactam.....0.5g

THERAPEUTIC INDICATIONS & USAGE

Piperacillin/Tazobactam is indicated for the treatment of the following infections in adults and children over 2 years of age.

Adults and Adolescents

- Severe pneumonia including hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia
- Complicated urinary tract infections (including pyelonephritis)
- Complicated intra-abdominal infections
- Complicated skin and soft tissue infections (including diabetic foot infections)
- Treatment of patients with bacteraemia that occurs in association with, or is suspected to be associated with, any of the infections listed above.
- Piperacillin/Tazobactam may be used in the management of neutropenic patients with fever suspected to be due to a bacterial infection.

Children 2 to 12 years of age

- Complicated intra-abdominal infections
- Piperacillin/Tazobactam may be used in the management of neutropenic children with fever suspected to be due to a bacterial infection.

POSOLGY:

Adult and adolescent patients: The usual dose is 4 g piperacillin/0.5 g tazobactam given every 8 hours. For nosocomial pneumonia and bacterial infections in neutropenic patients, the recommended dose is 4 g piperacillin/0.5 g tazobactam administered every 6 hours. This regimen may also be applicable to treat patients with other indicated infections when particularly severe. The following table summarises the treatment frequency and the recommended dose for adult and adolescent patients by indication or condition.

Treatment frequency	Piperacillin/Tazobactam 4 g/0.5 g
Every 6 hours Severe	Severe pneumonia
	Neutropenic adults with fever suspected to be due to a bacterial infection
	Complicated urinary tract infections (including pyelonephritis)
Every 8 hours	Complicated intra-abdominal infections
	Complicated skin and soft tissue infections (including diabetic foot infections)
	Skin and soft tissue infections (including diabetic foot infections)

Paediatric population (2-12 years of age) Below table summarises treatment frequency and dose per body weight for paediatric patients 2-12 years of age by indication or condition:

Dose per weight and treatment frequency	Indication / condition
80 mg Piperacillin / 10 mg Tazobactam per kg body weight / every 6 hours	Neutropenic children with fever suspected to be due to bacterial infections*
100 mg Piperacillin / 12.5 mg Tazobactam per kg body weight / every 8 hours	Complicated intra-abdominal infections*

* Not to exceed the maximum 4 g/0.5 g per dose over 30 minutes.

SUSCEPTIBILITY:

Groupings of relevant species according to piperacillin / tazobactam susceptibility	Streptococcus pneumonia
Commonly susceptible species	Streptococcus viridans group
Aerobic Gram-positive micro-organisms	Aerobic Gram-negative micro-organisms
Enterococcus faecalis	Acinetobacter baumannii
Listeria monocytogenes	Burkholderia cepacia
Staphylococcus aureus, methicillin-susceptible £	Citrobacter freundii
Staphylococcus species, coagulase negative, methicillin-susceptible	Enterobacter species
Streptococcus pyogenes	Escherichia coli
Group B streptococci	Klebsiella pneumonia
Aerobic Gram-negative micro-organisms	Morgarella morganii
Citrobacter koseri	Proteus vulgaris
Haemophilus influenza	Providencia ssp.
Moraxella catarrhalis	Pseudomonas aeruginosa
Proteus mirabilis	Serratia species
Anaerobic Gram-positive micro-organisms	Inherently Resistant Organisms
Clostridium species	Aerobic Gram-positive micro-organisms
Eubacterium species	Corynebacterium jeikeium
Peptostreptococcus species	Aerobic Gram-negative micro-organisms
Anaerobic Gram-negative micro-organisms	Legionella species
Bacteroides fragilis group	Stenotrophomonas maltophilia+,i
Fusobacterium species	Other microorganisms
Porphyromonas species	Chlamydia pneumonia
Prevotella species	Mycoplasma pneumonia
Species For Which Acquired Resistance May Be A Problem	\$\$Species showing natural intermediate susceptibility. +Species for which high-resistance rates (more than 50%) have been observed in one or more areas/countries/regions within the EU.
Aerobic Gram-positive micro-organisms	£All methicillin-resistant staphylococci are resistant to piperacillin / tazobactam
Enterococcus faecium	

METHOD OF ADMINISTRATION:

Piperacillin/Tazobactam 4 g/0.5 g for solution is administered by intravenous infusion (over 30 minutes).

DURATION OF ADMINISTRATION:

The usual duration of treatment for most indications is in the range of 5-14 days.

MECHANISM OF ACTION:

Piperacillin, a broad spectrum, semi-synthetic penicillin active against many Gram-positive and Gram-negative aerobic and anaerobic bacteria, exerts bactericidal activity by inhibition of both septum and cell wall synthesis. Tazobactam, a beta-lactam structurally related to penicillins, is an inhibitor of many beta-lactamases which commonly cause resistance to penicillins and cephalosporins but it does not inhibit AmpC enzymes or metallo beta-lactamases. Tazobactam extends the antibiotic spectrum of piperacillin to include many beta-lactamase producing bacteria that have acquired resistance to piperacillin alone.

PHARMACOKINETICS:

The peak piperacillin and tazobactam concentrations after 4 g/0.5 g administered over 30 minutes by intravenous infusion are 298 pg/ml and 34 pg/ml respectively. Both piperacillin and tazobactam are approximately 30% bound to plasma proteins. The protein binding of either piperacillin or tazobactam is unaffected by the presence of the other compound. Protein binding of the tazobactam metabolite is negligible. Piperacillin/Tazobactam is widely distributed in tissue and body fluids including intestinal mucosa, gallbladder, lung, bile and bone. Mean tissue concentrations are generally 50 to 100% of those in plasma. Distribution into cerebrospinal fluid is low in subjects with non-inflamed meninges, as with other penicillins. Piperacillin is metabolised to a minor microbiologically active desethyl metabolite. Tazobactam is metabolised to a single metabolite, which has been found to be micro-biologically inactive. Piperacillin and tazobactam are eliminated by the kidney via the glomerular filtration and tubular secretion. Piperacillin is excreted rapidly as unchanged substance, with 68% of the administered dose appearing in the urine. Tazobactam and its metabolite are eliminated primarily by renal excretion, with 80% of the administered dose appearing as unchanged substance and the remainder as the single metabolite. Piperacillin, tazobactam and desethylpiperacillin are also secreted into the bile.

CONTRAINDICATIONS:

Hypersensitivity to the active substances, any other penicillin-antibacterial agent or to any of the excipients. History of acute severe allergic reaction to any other beta-lactam active substances (e.g. cephalosporin, monobactam or carbapenem).

WARNINGS AND PRECAUTIONS:

- The selection of piperacillin/tazobactam to treat an individual patient should take into account the appropriateness of using a broad-spectrum semi-synthetic penicillin based on factors such as the severity of the infection and the prevalence of resistance to other suitable antibacterial agents.
- Before initiating therapy with Piperacillin/Tazobactam, careful inquiry should be made concerning previous hypersensitivity reactions to penicillins, other beta-lactam agents (e.g. cephalosporin, monobactam or carbapenem) and other allergens. Serious and occasionally fatal hypersensitivity (anaphylactic/anaphylactoid [including shock]) reactions have been reported in patients receiving therapy with penicillins, including piperacillin / tazobactam. These reactions are more likely to occur in persons with a history of sensitivity to multiple allergens. Serious hypersensitivity reactions require the discontinuation of the antibiotic, and may require administration of epinephrine and other emergency measures.
- Antibiotic-induced pseudomembranous colitis may be manifested by severe, persistent diarrhoea which may be life-threatening. The onset of pseudomembranous colitis symptoms may occur during or after antibacterial treatment. In these cases, Piperacillin/Tazobactam, should be discontinued.
- Therapy with Piperacillin/Tazobactam may result in the emergence of resistant organisms, which might cause super-infections.
- Bleeding manifestations have occurred in some patients receiving beta-lactam antibiotics. These reactions sometimes have been associated with abnormalities of coagulation tests, such as clotting time, platelet aggregation and prothrombin time, and are more likely to occur in patients with renal failure. If bleeding manifestations occur, the antibiotic should be discontinued and appropriate therapy instituted.
- Leukopenia and neutropenia may occur, especially during prolonged therapy; therefore, periodic assessment of hematopoietic function should be performed.
- As with treatment with other penicillins, neurological complications in the form of convulsions may occur when high doses are administered, especially in patients with impaired renal function.
- Each vial of Piperacillin/Tazobactam 4 g/0.5 g contains 9.39 mmol (216 mg) of sodium. This should be taken into consideration for patients who are on a controlled sodium diet.
- Hypokalaemia may occur in patients with low potassium reserves or those receiving concomitant medicinal products that may lower potassium levels; periodic electrolyte determinations may be advisable in such patients.

UNDESIRABLE EFFECTS:

The most commonly reported adverse reactions (occurring in 1 to 10 patients in 100) are diarrhoea, nausea, vomiting, and rash.

- **Infections and infestations:** candidal superinfection.
- **Blood and lymphatic system disorders:** leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia, anaemia, haemolytic anaemia, purpura, epistaxis, bleeding time prolonged, eosinophilia, agranulocytosis, pancytopenia, activated partial thromboplastin time prolonged, prothrombin time prolonged, Coombs direct test positive, thrombocythaemia
- **Immune system disorders:** hypersensitivity, anaphylactic/ anaphylactoid reaction (including shock).
- **Metabolism and nutrition disorders:** hypokalaemia, blood glucose decreased, blood albumin decreased, blood protein total decreased.
- **Nervous system disorders:** headache, insomnia.
- **Vascular disorders:** hypotension, thrombophlebitis, phlebitis, flushing.
- **Gastrointestinal disorders:** diarrhoea, vomiting, nausea, jaundice, stomatitis, constipation, dyspepsia, pseudomembranous colitis, abdominal pain.
- **Hepato-biliary disorders:** alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, hepatitis, blood bilirubin increased, blood alkaline phosphatase increased, gamma glutamyl transferase increased.
- **Skin and subcutaneous tissue disorders:** rash including maculopapular rash, urticaria, pruritus, Erythema multiforme, dermatitis bullosa, exanthema, toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome.
- **Musculoskeletal and connective tissue disorders:** arthralgia, myalgia.
- **Renal and urinary disorders:** blood creatinine increased, renal failure, tubulointerstitial nephritis, blood urea increased.
- **General disorders and administration site conditions:** pyrexia, injection-site reaction, chills.

INTERACTIONS:

- **Interaction with probenecid:** Concurrent administration of probenecid and piperacillin/tazobactam produced a longer half-life and lower renal clearance for both piperacillin and tazobactam. However, peak plasma concentrations of either drug are unaffected.
- **Interaction with anticoagulants:** During simultaneous administration of heparin, oral anticoagulants and other drugs which may affect the blood coagulation system including thrombocyte function, appropriate coagulation tests should be performed more frequently and monitored regularly.
- **Interaction with Non-depolarising muscle relaxants:** Piperacillin when used concomitantly with vecuronium has been implicated in the prolongation of the neuromuscular blockade of vecuronium. Due to their similar mechanisms of action, it is expected that the neuromuscular blockade produced by any of the non-depolarising muscle relaxants could be prolonged in the presence of piperacillin.
- **Interaction with methotrexate:** Piperacillin may reduce the excretion of methotrexate. Serum levels of methotrexate should be monitored in patients on methotrexate therapy.
- **Interaction with Aminoglycosides:** Piperacillin, either alone or with tazobactam, did not significantly alter the pharmacokinetics of tobramycin in subjects with normal renal function and with mild or moderate renal impairment. The pharmacokinetics of piperacillin, tazobactam, and the M1 metabolite were also not significantly altered by tobramycin administration. The inactivation of tobramycin and gentamicin by piperacillin has been demonstrated in patients with severe renal impairment.
- **Interaction with Vancomycin:** No pharmacokinetic interactions have been noted between piperacillin/tazobactam and vancomycin.
- **Interaction with laboratory test results:** Non-enzymatic methods of measuring urinary glucose may lead to false-positive results, as with other penicillins. Therefore, enzymatic urinary glucose measurement is required under piperacillin/tazobactam therapy. A number of chemical urine protein measurement methods may lead to false-positive results. Protein measurement with dip sticks is not affected. The direct Coombs test may be positive.

OVERDOSE:

Symptoms - There have been post-marketing reports of overdose with piperacillin/tazobactam. The majority of those events experienced including nausea, vomiting, and diarrhoea have also been reported with the usual recommended dosages. Patients may experience neuromuscular excitability or convulsions if higher than recommended doses are given intravenously (particularly in the presence of renal failure).

Treatment - In the event of an overdose, piperacillin/tazobactam treatment should be discontinued. No specific antidote is known. Treatment should be supportive and symptomatic according to the patient's clinical presentation. In the event of an emergency, all required intensive medical measures are indicated as in the case of piperacillin. Excessive serum concentrations of either piperacillin or tazobactam will be reduced by haemodialysis.

STORAGE:

Store below 30°C. Protect from light. Keep out of reach of children

SHELF LIFE:

24 months for unopened vial. After reconstitution, chemical and physical in-use stability of diluted infusion solutions has been demonstrated for 24 hours at 25°C and for 48 hours when stored in a refrigerator at 2- 8°C, when reconstituted using one of the compatible solvents for further dilution of the reconstituted solution at the suggested dilution volumes. From a microbiological point of view, the reconstituted and diluted solutions should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 12 hours at 2-8°C, unless reconstitution and dilution have taken place in controlled and validated aseptic conditions.

Manufactured by –

GEPACH INTERNATIONAL
B-13, Chand Society, Juhu Church Road, Mumbai - 400 049, India.

**PIPRATAZ 4,5 g
Piperacillin & Tazobactam pour Injection USP**

Piprataz 4.5g est indique pour Pneumonie severe, y compris celle associee a la Pneumonie Nosocomiale, Infections urinaires compliquees (y compris la pyelonephrite), Infections intra-abdominales compliquees, Infections compliquees de la peau et des tissus mous (y compris les infections du pied diabetique). L'utilisation de PIPRATAZ 4.5g chez les patients doit tenir compte de la pertinence d'utilisation de la penicilline semi-synthetique, de la severite de l'infection et de la prevalence de la resistance a tout autre agent antibacterien

FAITS SAILLANTS:

La Piperacilline, penicilline semi-synthetique a large spectre, exerce une activite bactericide par inhibition a la fois de la synthese du septum et de la paroi cellulaire. Le tazobactam potentialise le spectre antibiotique de la piperacilline pour y inclure de nombreuses bacteries productrices de beta-lactamases qui ont acquis une resistance a la piperacilline seule

COMPOSITION:

Chaque flacon contient :
Piperacilline sodium USP equivalent a Piperacilline.....4,0 g
Tazobactam sodium USP equivalent a Tazobactam.....0,5 g

INDICATIONS THERAPEUTIQUES:

Piperacilline / Tazobactam est indique pour le traitement des infections chez les adultes et les enfants de deux (2) ans et plus.

Adultes et enfants

- Pneumonie severe, y compris celle associee a la Pneumonie Nosocomiale,
- Infections urinaires compliquees (y compris la pyelonephrite),
- Infections intra-abdominales compliquees,
- Infections compliquees de la peau et des tissus mous (y compris les infections du pied diabetique),
- Le traitement du patient avec une bacteriemie associee a chacune des infections est enumere ci-dessous.
- Piperacilline/Tazobactam peut etre utilise pour le traitement des patients neutropeniques avec une fièvre due a une infection bacterienne.

Enfants de 2 a 12 ans

- Infections intra-abdominales compliquees.
- Piperacilline / Tazobactam peut etre utilise pour le traitement des patients neutropeniques avec une fièvre due a une infection bacterienne.

POSOLOGIE:

Adultes et enfants: La dose habituelle est de 4g de Piperacilline / Tazobactam 0,5g donnee a chaque 8 heures.
Pour une Pneumonie nosocomiale et les infections bacteriennes chez les patients neutropeniques, la dose recommandee est de 4g de Piperacilline/ Tazobactam 0,5g administree chaque 6 heures.
Cette dose peut egalement etre utilisee si possible pour traiter des patients ayant d'autres infections severes.
Le tableau, ci-dessous, resume la frequence de traitement, la dose recommandee pour des adultes et enfants par indication ou condition.

Frequence du traitement	Piperacilline / Tazobactam 4g /0,5 g
Chaque 6 heures	Pneumonie severe
	adultes neutrooeniques avec une fièvre due a une infection bacterienne
Chaque 8 heures	infections urinaires comuliquees (y compris la uyeloneDhrite)
	infections intra-abdominales compliquees
	infections cutanees compliquees et les infections des tissus mous (y compris les infections du pied diabetique)

Pediatrie (2a12 ans): Le tableau, ci-dessous, resume la frequence de traitement et la dose recommandee pour les adultes et les enfants par indication ou par condition.

Dose par poids et frequence du traitement	Indication/Affection
80mg de Piperacilline /10mg/kg Tazobactam /chaque 6 heures	Enfants neutropeniques avec une fièvre due aux infections bacteriennes
100mg de Piperacilline /12,5mg/kg Tazobactam /chaque 8 heures.	Infections intra abdominales severes

NB/Ne pas dépasser une dose maximale de 4g /0,5g chaque 30 minutes.

SENSIBILITE:

Classification des especes en fonction de la sensibilite a Piperacilline / Tazobactam	
Especes habituellement sensibles	Streptococcus pneumonia
Micro-organismes Aerobies a gram positif	Micro-organismes Aerobies a gram negatif
Enterococcus faecalis	Acinetobacter baumannii §
Listeria monocytogenes	Burkholderia cepacia
Staphylocoques aureus, sensiblte a la methicilline £	Citrobacter freundii
Especes Staphylococcus, coagulase negative, sensibilite a la methicilline	Especes de Enterobacter
Staphylocoques pyogenes	E. Colitis
Streptococci groupe B	Klebsiella pneumonia
micro-organismes anaerobies a gram negatif	Morganella morganii
Citrobacter koseri	Proteus vulgaris
Haemophilus influenza	Especes de Providencia
Moraxella catarhalis	Pseudomonas aeruginosa
Proteus mirabilis	Especes de Serratia
micro-organismes anaerobies a gram negatif	Morganella morganii
miro-organismes anaerobies a gram positif	Organismes communement resistants
Espece du Clostridium	Micro-organismes Aerobies a gram positif
Especes de Eubacterium	Corynebacterium jeikeium
Especes de Peptostreptococcus	Micro-organismes Aerobies a gram negatif
micro-organismes Anaerobies a Gram negatif	Especes de legionella
Groupe Bacteroides fragilis	Stenotrophomonas maltophilia ^ T
Especes de Fusobacterium	Autres micro- organismes
Especes de Porphyromonas	Chlamydomphilia pneumonia
Especes de Prevotella	Mycoplasma pneumonia
Especes dont la resistance acquise peut poser problemes	§ Espèces indiquant la sensibilite intermediaire immediate
Micro-organismes Aerobies Gram positif	T Espèces dont le taux de resistance (plus de 50%) a ete constate dans certains pays de l'Union Europeenne.
Enterococcus faecium x T	£ Tous les staphylocoques resistants a la methicilline sont aussi resistants a la piperacilline/tazobactam

MODE D'ADMINISTRATION:

Piperacilline / Tazobactam 4g /0,5 g est administre par perfusion intraveineuse (pendant 30 minutes).

DUREE D'ADMINISTRATION:

La duree habituelle du traitement pour la plupart des infections est comprise entre 5 a 14 jours.

MECANISME D'ACTION:

La Piperacilline, penicilline semi-synthetique a large spectre, exerce une activite bactericide par inhibition a la fois de la synthese du septum et de la paroi cellulaire. Le tazobactam, une beta-lactamine structurellement liee aux penicillines, est un inhibiteur de nombreuses beta-lactamases, qui entraine frequemment une resistance aux penicillines et aux cephalosporines mais il n'inhibe pas les enzymes AMPC ou les metallo-beta-lactamases. Le tazobactam potentialise le spectre antibiotique de la piperacilline pour y inclure de nombreuses bacteries productrices de beta-lactamases qui ont acquis une resistance a la piperacilline seule.

PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES:

Les concentrations maximales de piperacilline et tazobactam apres administration de 4g /0,5g dans 30 minutes par perfusion intraveineuse sont respectivement 298pg / ml et 34pg /ml. La Piperacilline et le Tazobactam sont environ 30% lies aux proteines plasmatiques. La liaisonsdes proteines a la Piperacilline ou au Tazobactam s'effectue par la presence d'autres composes.

La liaison a la proteine metabolite au Tazobactam est negligeable.

Piperacilline /Tazobactam est largement distribue dans les tissus et les fluides corporels, y compris les muqueuses intestinales, la vesicule biliaire, les poumons, la bile et les os. Les concentrations moyennes dans les tissus sont generalement de 50 a100% de celles du plasma. Sa repartition dans le liquide cephalorachidien est faible chez les sujets meningitiques, comme avec d'autres penicillines.

Piperacilline est metabolisee en un desethyl microbiologiquement actif. Tazobactam est metabolisee en un seul metabolite microbiologiquement inactif.

La Piperacilline et le Tazobactam sont elimines par les reins par filtration glomerulaire et secretion tubulaire. Piperacilline est rapidement excretee sous forme inchangee, avec 68% de la dose administree apparaissant dans l'urine. Tazobactam et son metabolite sont elimines principalement par excretion renale avec 80% de la dose administree apparaissant sous forme inchangee et le reste sous forme de metabolite. Piperacilline/tazobactam et desethyl /piperacilline sont egalement secretes dans la bile.

CONTRE-INDICATIONS:

L'hypersensibilite a la substance active et a tout autre agent antibacterien a la penicilline ou a l'un des excipients. Une reaction allergique severe a toute substance active et aux autres beta lactamines (la famille des cephalosporines, carbanemes ou monobactames).

AVERTISSEMENT ET PRECAUTIONS D'EMPLOI:

- L'utilisation de Piperacilline / Tazobactam chez les patients doit tenir compte de la pertinence d'utilisation de la penicilline semi-synthetique, de la severite de l'infection et de la prevalence de la resistance a tout autre agent antibacterien.
- Avant le traitement avec Piperacilline / Tazobactam, une enquete minutieuse doit etre mnee sur des reactions d'hypersensibilite aux penicillines, aux beta-lactamines (cephalosporines, carbanemes ou monobactames) et aux autres allergenes. Des reactions d'hypersensibilite occasionnelles et fatales (anaphylactoides y compris les chocs anaphylactiques) ont ete rapportees chez certains patients recevant la penicilline, y compris Piperacilline /Tazobactam. Ces reactions sont plus ftequentes chez les patients ayant des antecedents de sensibilite a de multiples allergenes. Des reactions d'hypersensibilite severes necessitent ainsi l'arret de l'antibiotherapie. Des mesures d'urgence par l'utilisation d'epinephrine doivent etre institeues.
- La colite pseudomembraneuse peut se manifester par une diarrhee severe et persistante entrainant ainsi une menace de vie. L'apparition des symptomes de cette colite pseudomembraneuse peut survenir pendant ou apres le traitement par l'antibacterien. Dans ce cas, le traitement par Piperacilline /Tazobactam doit etre interrompu.
- Le traitement par Piperacilline /Tazobactam peut entrainer l'apparition de certains organismes resistants pouvant engendrer des surinfections.
- Des manifestations hemorragiques ont ete mentionnees chez certains patients recevant des antibiotiques beta-lactamines. Ces reactions sont parfois liees a des anomalies des tests de coagulation, tels que la duree de la coagulation, l'agregation plaquettaire et le temps de prothrombine et sont plus susceptibles chez des patients d'insuffisance renale. En cas de manifestations hemorragiques, l'antibiotherapie doit etre arreee et le traitement approprie institeue.
- La leucopenie et la neutropenie peuvent apparaitre, surtout pendant un traitement prolonge. Dans ce cas, reevaluation periodique de la fonction hematopoietique doit etre effectuee.
- Au cours du traitement avec d'autres penicillines, des complications neurologiques sous forme de convulsions peuvent se produire lorsque des doses elevees sont administrees, surtout chez les patients d'insuffisance renale.
- Chaque flacon de Piperacilline/ Tazobactam 4 g/0,5 g contient 9,39 mmol (216 mg) de sodium. Ceci doit etre pris en consideration chez les patients suivant un regime controle en sodium.
- L'hypokaliemie peut survenir chez certains patients ayant des reserves de potassium bas ou ceux recevant des medicaments concomitants pouvant abaisser ce taux de potassium. Dans ce cas l'utilisation d'un electrolyte peut etre recommandee chez ces patients.

EFFETS INDESIRABLES:

Les effets indesirables les plus frequemment rapportees (survenant chez 1 a 10 patients sur 100) sont la diarrhee, les nausees, les vomissements et une eruption cutanee.

- **Infections et infestations:** surinfection de la candidose.
- **Affections hematologiques et du systeme lymphatique:** Leucopenie, Neutropenie, thrombocytopenie, anemie, l'anemie hemolytique, purpura, epistaxis, le temps de saignement prolonge, eosinophilie, agranulocytose, Pencytopenie, lymphes, de cephaline activee prolongee, Le temps de prothrombine prolonge, Test de Coombs positif, thrombocytemie.
- **Affections du systeme immunitaire:** Hypersensibilite, Reactions anaphylactiques / anaphylactoides (y compris les chocs).
- **Affection du metabolisme et de la nutrition:** Hypokaliemie, diminution totale de la glycemie, de l'albumine, et des proteines dans le sang.
- **Affections du systeme nerveux:** Cephalées, insomnie.
- **Affections vasculaires:** Hypotension, thrombophlebitic, phlebite, rinçage.
- **Affections gastro-intestinales:** diarrhee, vomissements, nausees, jaunisse, stomatite, conspiration, dyspepsia, colite pseudo-membraneuse, douleurs abdominals.
- **Affections hepatobiliaires:** augmentation d'alanine amino transferase, augmentation d'aspartate d'aminotransferase, Hepatite, augmentation de la bilirubine, de la phosphatase alcaline sanguine et de gamma glutamyl transferase.
- **Affections cutanees et des tissus sous-cutanes:** eruption y compris eruption maculo-papuleuse, Urticaire, prurit, erytheme multiforme, dermatite bulleuse, exanthema, necrolyse epidermique toxique, syndrome de Stevens Johnson.
- **Affections des tiss conjonctifs et squelettiques:** Arthralgie, myalgie.
- **Affections renales et urinaires:** Augmentation de la creatinine dans le sang, insuffisance renale, nephrite tubulo intestinale, Augmentation de l'uree sanguine.
- **Affections generales et au site d'injection:** Pyrexie, reactions au site d'injection, Frissons.

INTERACTIONS:

- **Interaction avec le probenecide:** L'administration simultanee du probenecide et de Piperacilline/Tazobactam a une demi-vie et une clairance renale inferieure a la fois pour Piperacilline/ Tazobactam. Cependant le niveau des concentrations plasmatiques du medicament n'est pas affecte.
- **Interaction avec des anticoagulants:** En cas d'utilisation simultanee d'heparine, des anticoagulants oraux et d'autres medicaments pouvant affecter le systeme de coagulation du sang, y compris la fonction des thrombocytes, des tests appropries sur la coagulation doivent etre effectues et regulierement controles.
- **Interaction avec les non-depolarisants myorelaxants:** L'utilisation concomitante de la Piperacilline avec le vecuronium entraine une prolongation du blocage neuromusculaire. En raison de leurs mecanismes d'actions similaires, il est a noter que le blocage neuromusculaire produit par l'un des relaxants musculaires non depolarisants peut etre prolongee en presence de la Piperacilline.
- **Interaction avec le methotrexate:** La Piperacilline peut reduire l'excretion du methotrexate. Les taux seriques doivent etre surveilles chez les patients sous methotrexate.
- **Interaction avec des aminosides:** La Piperacilline, seule ou avec le Tazobactam, ne modifie pas la pharmacocinetique de la tobramycine chez des sujets a fonction renale normale. La pharmacocinetique de Piperacilline/Tazobactam et son metabolite ne sont egalement pas modifiees par l'utilisation de la tobramycine. L'inactivation de la Tobramycine et la Gentamicine par la Piperacilline a ete mentionnee chez des patients presentant une insuffisance renale severe.
- **Interactions avec la vancomycine:** Aucune interaction pharmacocinetique n'a ete observee entre la Piperacilline / Tazobactam et la vancomycine.
- **Interaction avec les resultats des tests de laboratoire:** Les methodes non enzymatiques de mesure du glucose urinaire peuvent conduire a des resultats faussement positifs, comme avec d'autres penicillines. Par consequent, la mesure du glucose urinaire enzymatique est requise selon le traitement avec Piperacilline / Tazobactam. Un certain nombre des methodes de la proteine d'urine chimique peuvent conduire a des resultats faussement positifs. La mesure de la proteine avec des batons d'immersion n'est pas affectee. Le test de Coombs direct peut etre positif.

SURDOSAGE:

Symptomes: Les rapports post-commercialisation ont revele qu'il y a eu surdosage avec Piperacilline / Tazobactam. La majorite de ces effets sont notamment des nausees, des vomissements et de la diarrhee qui ont ete rapportees avec des doses habituelles recommandees. Les patients peuvent eprouver la neuromusculaire excitabilite ou des convulsions si des doses elevees sont administrees par voie intraveineuse (En particulier en cas d'insuffisance renale).
Traitement: En cas de surdosage, le traitement doit etre interrompu. Aucun antidote specifique n'est connu. Le traitement doit etre symptomatique selon l'infection. En cas d'urgence, toutes les mesures necessaires sont indiquees comme dans le cas de la Piperacilline. Les concentrations seriques excessives de la Piperacilline ou le Tazobactam sont reduites par hemodialyse.

STOCKAGE:

A conserver au-dessous de 30°C. A l'abri de la lumiere. A garder hors de portee des enfants.

DUREE DE CONSERVATION:

Flacon non ouvert: 24 mois.
La solution reconstituee avec un solvant compatible est stable pendant 24 heures sous une temperature ambiante de 25° C et pour 48 heures lorsqu'elle est conservee dans un refrigerateur entre 2 a 8°C. D'un point de vue microbiologique, les solutions reconstituees et diluees doivent etre immediatement utilisees. Dans le cas contraire, la duree et les conditions de conservation avant utilisation sont a la responsabilite de l'utilisateur. La reconstitution et la

FABRIQUE PAR -

 **GEPACH INTERNATIONAL**
B-13, Chand Society, Juhu Church Road, Mumbai - 400 049, India.