

Anexo A

piperacilina sódica + tazobactam sódico

Agila Especialidades Farmacêuticas Ltda

Pó para solução Injetável

2,25G e 4,5G

piperacilina sódica + tazobactam sódico

agila

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Pó para solução injetável:

Piperacilina 2,0 g + tazobactam 0,25 g: cartucho contendo 10 frascos-ampola.

Piperacilina 4,0 g + tazobactam 0,5 g: cartucho contendo 10 frascos-ampola.

EXCLUSIVAMENTE PARA USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (vide Indicações)

COMPOSIÇÃO

Princípios Ativos: piperacilina sódica, tazobactam sódico

Piperacilina sódica e tazobactam sódico 2,25 g: Cada frasco-ampola contém piperacilina sódica, equivalente a 2 g de piperacilina e tazobactam sódico, equivalente a 0,25 g de tazobactam.

Piperacilina sódica e tazobactam sódico 4,5g: Cada frasco-ampola contém piperacilina sódica, equivalente a 4,0 g de piperacilina e tazobactam sódico, equivalente a 0,5 g de tazobactam.

Excipientes: O produto não contém excipientes ou conservantes.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

piperacilina sódica e tazobactam sódico é indicado para o tratamento das seguintes infecções bacterianas sistêmicas e/ou locais causadas por microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos aeróbios e anaeróbios sensíveis à piperacilina/tazobactam ou à piperacilina:

Pacientes adultos

1. Infecções do trato respiratório inferior.
2. Infecções do trato urinário (complicada ou não complicada).
3. Infecções intra-abdominais.
4. Infecções da pele e tecidos moles.
5. Septicemia bacteriana.
6. Infecções ginecológicas incluindo endometrite pós-parto e doença inflamatória pélvica (DIP).
7. Infecções neutropênicas febris, em associação a um aminoglicosídeo.
8. Infecções osteoarticulares.
9. Infecções polimicrobianas (microrganismos Gram-positivos/Gram-negativos aeróbios e anaeróbios).

Crianças

1. Infecções neutropênicas febris em pacientes pediátricos, em associação a um aminoglicosídeo.
2. Infecções intra-abdominais em crianças com 2 anos ou mais. Tratamento empírico de infecções graves com **piperacilina sódica e tazobactam sódico** pode ser iniciado antes que os resultados dos testes de sensibilidade estejam disponíveis.

Enquanto **piperacilina sódica e tazobactam sódico** está indicado somente para as condições listadas acima, as infecções causadas por organismos sensíveis à piperacilina também são sensíveis ao tratamento com **piperacilina sódica e tazobactam sódico** devido à presença de piperacilina.

Portanto, o tratamento de infecções mistas causadas por organismos sensíveis à piperacilina e organismos produtores de betalactamase sensíveis à **piperacilina sódica e tazobactam sódico** não necessitam da adição de outro antibiótico.

Testes apropriados de cultura e sensibilidade devem ser realizados antes do tratamento para identificar os organismos causadores das infecções e para determinar sua sensibilidade ao **piperacilina sódica e tazobactam sódico**. Devido a seu amplo espectro de ação contra organismos Gram-negativos e Gram-positivos anaeróbios e aeróbios, como mencionado acima, **piperacilina sódica e tazobactam sódico** é particularmente útil no tratamento de infecções mistas e no tratamento empírico antes da disponibilidade dos resultados dos testes de sensibilidade. O tratamento com **piperacilina sódica e tazobactam sódico** pode, contudo, ser iniciado antes dos resultados dos testes serem conhecidos. Modificação no tratamento pode ser necessária após conhecimento destes resultados, ou se não houver resposta clínica.

Piperacilina sódica e tazobactam sódico atua sinergicamente com aminoglicosídeos contra certas cepas de *Pseudomonas*

aeruginosa. Esta terapia combinada tem tido sucesso, especialmente em pacientes com comprometimento imunológico. Ambas as drogas devem ser utilizadas em doses terapêuticas completas.

Assim que os resultados de cultura e testes de sensibilidade estejam disponíveis, a terapia antimicrobiana deve ser ajustada.

No tratamento de pacientes neutropênicos, doses terapêuticas completas de **piperacilina sódica e tazobactam sódico** e um aminoglicosídeo devem ser utilizadas. Deve-se levar em conta a possibilidade de hipocalêmia em pacientes com baixa reserva de potássio, e periódicas determinações eletrolíticas devem ser feitas nestes pacientes.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA¹

A cura ou a melhora clínica foi atingida em 85% a 94% dos pacientes com infecções do trato respiratório inferior comunitárias tratadas com várias doses da associação piperacilina/tazobactam. Na dose de 3/0,375 g a cada 6 horas, piperacilina/tazobactam foi significativamente mais eficaz que ticarcilina/ácido clavulânico 3/0,1 g, 4x/dia, em pacientes com pneumonia comunitária. As avaliações finais do estudo (geralmente 10 a 14 dias após a descontinuação do tratamento) mostraram respostas clínicas favoráveis em 84% e 64% dos que receberam piperacilina/tazobactam e ticarcilina/ácido clavulânico, respectivamente (p menor que 0,01). A associação piperacilina/tazobactam também atingiu uma taxa de erradicação bacteriana significativamente mais elevada do que ticarcilina/ácido clavulânico ao final do tratamento (91% vs. 68%; p < 0,01) e 10 a 14 dias depois (91% vs. 83%; p = 0,02).

Em pacientes com pneumonia nosocomial associada à ventilação mecânica na unidade de terapia intensiva, a piperacilina/tazobactam 4/0,5 g, 4x/dia, + amicacina 7,5 mg/kg, 2x/dia, foi no mínimo tão eficaz quanto ceftazidima 1 g, 4x/dia, mais amicacina 7,5 mg, 2x/dia, com resultados clínicos e bacteriológicos bem sucedidos documentados em 51% e 36% dos pacientes tratados com piperacilina/tazobactam e dos tratados com ceftazidima, 6 a 8 dias após o final do tratamento. A eficácia da piperacilina/tazobactam foi semelhante à de imipenem/cilastatina em pacientes com pneumonia nosocomial. Em pacientes com bronquite purulenta aguda adquirida no hospital ou pneumonia bacteriana aguda, piperacilina/tazobactam 3/0,375 g a cada 4 horas (+ tobramicina ou amicacina) foi significativamente mais eficaz que ceftazidima 2 g a cada 8 horas (+ tobramicina ou amicacina); a resposta clínica na avaliação final do estudo foi alcançada por 75% e 50% dos pacientes (p < 0,01).

As taxas de erradicação bacteriana variaram de 76% a 100% em pacientes com infecções intra-abdominais tratados com piperacilina/tazobactam. A eficácia clínica da piperacilina/tazobactam foi semelhante à da clindamicina + gentamicina e em 1 estudo foi significativamente melhor que a de imipenem/cilastatina 0,5 g, a cada 8 horas (uma dose mais baixa que a recomendada em países fora da Escandinávia). A associação piperacilina/tazobactam (80/10 mg/kg, cada 8 horas) também foi benéfica no tratamento de crianças com apendicite ou peritonite, com cura ou melhora de 91% dos pacientes.

Foram relatadas taxas de sucesso clínico de 41% a 83% em pacientes com neutropenia febril ou granulocitopenia), que receberam tratamento empírico com piperacilina/tazobactam 12-16/1,5-2 g/dia (em doses divididas) em associação a um aminoglicosídeo. Após 72 horas do início do tratamento, as taxas de resposta clínica foram significativamente mais elevadas em pacientes tratados com piperacilina/tazobactam + amicacina do que nos tratados com ceftazidima + amicacina (61% vs. 45% ou 54%; p ≤ a 0,05). Em pacientes semelhantes, a piperacilina/tazobactam em associação à gentamicina foi significativamente mais eficaz que a piperacilina/gentamicina; as taxas de resposta clínica de 83% e 48% (p < 0,001) foram relatadas em 72 horas.

A eficácia da piperacilina/tazobactam em monoterapia foi semelhante à da ceftazidima + amicacina em pacientes com neutropenia febril com 81% e 83% de episódios febris que desapareceram em pacientes tratados com piperacilina/tazobactam e ceftazidima mais amicacina; o tempo mediano para redução da febre também foi semelhante nos 2 grupos de tratamento (3,3 vs. 2,9 dias).

A associação piperacilina/tazobactam também demonstrou boa eficácia clínica e bacteriológica em pacientes com bacteremia e em pacientes com infecções de pele e tecidos moles, ginecológicas ou ósseas e articulares. A associação piperacilina/tazobactam também foi um tratamento eficaz para pacientes com infecções do trato urinário com complicações e atingiu a cura ou melhora em 88% e 90,4% dos pacientes, 5 a 9 dias após o final do tratamento e em 80% ou mais dos pacientes, após 4 a 6 semanas de seguimento. As taxas de erradicação bacteriana após o mesmo período de seguimento foram de 79,6% e 73%; *E. coli*, *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa* foram identificados como patógenos persistentes comuns.

1 Perry, C.M. and Markham A. Piperacillin/Tazobactam. An update Review of its Use in the Treatment of Bacterial Infections. Drugs 1999;57 (5): 805-843.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

Piperacilina sódica e tazobactam sódico é uma associação antibacteriana injetável que consiste de um antibiótico semissintético, a piperacilina sódica e um inibidor da beta-lactamase, o tazobactam sódico, para administração intravenosa. O produto não contém conservantes. A sua ação farmacológica inicia-se imediatamente após a sua entrada no sangue.

A piperacilina sódica é o (2S,5R,6R)-6-[R]-2-(4-etyl-2,3-dioxo-1-piperazinacarboxamido)-2- fenilacetamido]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabiciclo[3.2.0]heptano-2-carboxilato de sódio.

O tazobactam sódico é o (2S,3S,5R)-3-metil-7-oxo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-4-tia-1- azabiciclo[3.2.0]heptano-2-carboxilato-4,4-dióxido de sódio.

A fórmula molecular da piperacilina sódica é C₂₃H₂₆N₅NaO₇S (peso molecular 539,5) e do tazobactam sódico é C₁₀H₁₁N₄NaO₅S (peso molecular 322,3).

A piperacilina sódica é um pó cristalino branco, altamente solúvel em água, álcool e metanol; praticamente insolúvel em acetato de etila. O tazobactam sódico é um pó cristalino não higroscópico branco a quase branco.

Cada frasco-ampola contém 2,79 mEq (64 mg) de sódio por grama de piperacilina.

Mecanismo de Ação

Piperacilina sódica e tazobactam sódico é uma associação de antibacterianos injetáveis que consiste no antibiótico semissintético piperacilina sódica e o inibidor da β -lactamase tazobactam sódico para administração intravenosa. Assim, piperacilina/tazobactam combina as propriedades de um antibiótico de amplo espectro e um inibidor da β -lactamase.

A piperacilina exerce sua atividade bactericida pela inibição da formação do septo e da síntese da parede celular. A piperacilina e outros antibióticos β -lactâmicos bloqueiam a etapa de transpeptidação terminal da biossíntese do peptidoglicano da parede celular em organismos suscetíveis ao interagir com as proteínas de ligação às penicilinas (PBPs), as enzimas bacterianas responsáveis por essa reação. A piperacilina é ativa *in vitro* contra várias bactérias aeróbicas gram-positivas e gram-negativas e bactérias anaeróbicas.

A piperacilina apresenta atividade reduzida contra bactérias que dispõem de β -lactamases que inativam quimicamente a piperacilina e outros antibióticos β -lactâmicos. O tazobactam sódico, que tem muito pouca atividade antimicrobiana intrínseca, devido à sua pequena afinidade com as PBPs, pode restaurar ou potencializar a atividade da piperacilina contra muitos desses organismos resistentes. O tazobactam é um inibidor potente de muitas β -lactamases classe A (penicilinases, cefalosporinases e enzimas com espectro estendido), apresentando atividade variável contra carbapenemases classe A e β -lactamases classe D. O tazobactam não é ativo contra a maior parte das cefalosporinases classe C e é inativo contra metalo- β -lactamases classe B.

Duas características da piperacilina/tazobactam levam a um aumento da atividade contra alguns organismos portadores de β -lactamases que, quando testadas como preparações enzimáticas, são menos inibidas pelo tazobactam e outros inibidores; o tazobactam não induz β -lactamases mediadas por cromossomos nos níveis de tazobactam alcançados com os esquemas de doses recomendados e a piperacilina é relativamente refratária à ação de algumas β -lactamases.

Como outros antibióticos β -lactâmicos, a piperacilina, com ou sem tazobactam, demonstra atividade bactericida dependente de tempo contra organismos suscetíveis.

Mecanismo de resistência:

Existem três principais mecanismos de resistência aos antibióticos β -lactâmicos: alterações nas PBPs-alvo resultando em redução da afinidade ao antibiótico, destruição do antibiótico pelas β -lactamases bacterianas e baixos níveis intracelulares de antibiótico devido à redução da captação ou efluxo ativo dos antibióticos.

Nas bactérias gram-positivas, as mudanças nas PBPs são o mecanismo primário de resistência aos antibióticos β -lactâmicos, incluindo piperacilina/tazobactam. Esse mecanismo é responsável pela resistência à meticilina em estafilococos e pela resistência à penicilina em *Streptococcus pneumoniae* e estreptococos do grupo viridans. Também ocorre resistência causada por alterações nas PBPs em espécies gram-negativas fastidiosas como *Haemophilus influenzae* e *Neisseria gonorrhoeae*. A piperacilina/tazobactam não tem atividade contra cepas cuja resistência contra antibióticos β -lactâmicos é determinada por alterações das PBPs. Como indicado acima, existem algumas β -lactamases que não são inibidas pelo tazobactam.

Metodologia para determinação da susceptibilidade *in vitro* das bactérias a piperacilina/tazobactam:

Testes de susceptibilidade devem ser conduzidos usando métodos laboratoriais padronizados, como os descritos pelo Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais (*Clinical and Laboratory Standards Institute - CLSI*). Estes incluem métodos de diluição (determinação da concentração inibitória mínima, MIC) e métodos de susceptibilidade a discos. Tanto o CLSI quanto o Comitê Europeu para Testagem da Susceptibilidade aos Antimicrobianos (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST*) fornecem critérios para interpretação da susceptibilidade em algumas espécies bacterianas com base nesses métodos. Deve-se observar que, para o método de difusão dos discos, o CLSI e o EUCAST usam discos com conteúdos diferentes de drogas.

Os critérios do CLSI para interpretação dos testes de susceptibilidade a piperacilina/tazobactam são listados na tabela a seguir:

CRITÉRIOS DO CLSI PARA INTERPRETAÇÃO DOS TESTES DE SUSCETIBILIDADE A PIPERACILINA/TAZOBACTAM

Patógeno	Concentração inibitória mínima (MIC) em mg/L de piperacilina ^a			Zona inibitória na difusão do disco ^b (mm diâmetro)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Enterobacteriaceae</i> e <i>Acinetobacter baumanii</i>	≤ 16	32 - 64	≥ 128	≥ 21	18 - 20	≤ 17

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 16 ≤ 14	32 - 64	≥ 128	≥ 21	15 - 20	
Determinados bacilos gram-negativos não-fastidiosos ^c	-	-	-	≥ 21	18 - 20	≤ 17
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1	-	≥ 2	≥ 21	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 8	-	≥ 16	≥ 18	-	≤ 17
Grupo <i>Bacteroides fragilis</i> ^d	≤ 32	64	≥ 128	-	-	-

Fonte: Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 22nd Informational Supplement*. CLSI document M100-S22. CLSI, Wayne, PA, 2012.

S = suscetível. I = intermediário. R = resistente.

^a As MICs são determinadas usando uma concentração fixa de 4 mg/L de tazobactam e variando a concentração de piperacilina.

^b Os critérios de interpretação do CLSI são baseados em discos contendo 100 µg de piperacilina e 10 µg de tazobactam.

^c Consulte a Tabela 2B-5 do Documento M100-S22 do CLSI para a lista dos organismos incluídos.

^d Com exceção do *Bacteroides*

Os procedimentos padronizados dos testes de suscetibilidade requerem a utilização de microrganismos de controle de qualidade para controlar os aspectos técnicos dos procedimentos do teste. Os microrganismos de controle de qualidade são cepas específicas com propriedades biológicas intrínsecas relacionadas aos mecanismos de resistência e às expressões genéticas dos mesmos dentro do microrganismo; as cepas específicas usadas para controle de qualidade dos testes de suscetibilidade não são clinicamente significativas.

Os organismos e as variações do controle de qualidade da piperacilina/tazobactam que devem ser utilizados com os critérios de interpretação dos testes de suscetibilidade e a metodologia do CLSI são listados na tabela a seguir:

FAIXAS DE VARIAÇÃO DOS CONTROLES DE QUALIDADE DE PIPERACILINA/TAZOBACTAM A SEREM USADOS JUNTAMENTE COM OS CRITÉRIOS PARA INTERPRETAÇÃO DOS TESTES DE SUSCETIBILIDADE

Cepa para controle de qualidade	Concentração inibitória mínima	Diâmetro da zona inibitória da difusão do disco
	Variação em mg/L de piperacilina	Variação em mm

<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	1 - 4	24 - 30
<i>Escherichia coli</i> ATCC 35218	0,5 - 2	24 - 30
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	1 - 8	25 - 33
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	0,06 - 0,5	33-38
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,25 - 2	-
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	-	27 - 36
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	0,12 - 0,5 ^a	-
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	4 - 16 ^a	-

Fonte: Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 22nd Informational Supplement*. CLSI document M100-S22. CLSI, Wayne, PA, 2012.

^a Apenas diluição em ágar.

Distribuição

Tanto a piperacilina como o tazobactam apresentam taxa de ligação às proteínas plasmáticas de aproximadamente 30%. Essa taxa de ligação da piperacilina ou do tazobactam não sofre alteração pela presença de outro composto. A taxa de ligação do metabólito do tazobactam é desprezível.

Piperacilina sódica e tazobactam sódico distribui-se amplamente por tecidos e fluidos corporais, incluindo mucosa intestinal, vesícula biliar, pulmão, bile e osso. As concentrações teciduais médias são normalmente 50% a 100% das observadas no plasma.

Metabolismo

A piperacilina é transformada no metabólito (desetil) com atividade microbiológica pequena. O tazobactam é metabolizado em um único metabólito microbiologicamente inativo.

Eliminação

A piperacilina e o tazobactam são eliminados pelos rins por filtração glomerular e secreção tubular.

A piperacilina é rapidamente excretada como fármaco inalterado, sendo 68% da dose eliminada na urina. O tazobactam e seu metabólito são eliminados principalmente por excreção renal, 80% da dose como fármaco inalterado e o restante como metabólito único. A piperacilina, o tazobactam e a desetil piperacilina também são secretados na bile.

Após administração única ou múltipla de **piperacilina sódica e tazobactam sódico** a indivíduos saudáveis, a meia-vida plasmática da piperacilina e do tazobactam variou de 0,7 a 1,2 hora e não sofreu alteração com a dose nem com a duração da infusão. As meias-vidas de eliminação da piperacilina e do tazobactam aumentaram com a diminuição da depuração renal.

Não houve alterações significantes da farmacocinética da piperacilina devido ao tazobactam. Aparentemente, a piperacilina reduz a taxa de eliminação do tazobactam.

Populações Especiais

A meia-vida da piperacilina e do tazobactam aumenta em cerca de 25% e 18%, respectivamente, em pacientes com cirrose hepática em comparação aos indivíduos saudáveis.

A meia-vida da piperacilina e do tazobactam aumenta com a diminuição da depuração de creatinina. Esse aumento é de duas e quatro vezes para piperacilina e tazobactam, respectivamente, com depuração de creatinina menor que 20 mL/min em comparação aos pacientes com função renal normal.

A hemodiálise remove 30% a 50% de **piperacilina sódica e tazobactam sódico** e outros 5% da dose do tazobactam foram removidos como metabólito do tazobactam. A diálise peritoneal remove aproximadamente 6% e 21% das doses da piperacilina e do tazobactam, respectivamente; até 18% da dose do tazobactam na forma do seu metabólito.

Microbiologia

Piperacilina sódica e tazobactam sódico é altamente ativo contra microrganismos sensíveis à piperacilina, bem como microrganismos produtores de beta-lactamase, e resistentes à piperacilina.

Espectro antibacteriano:

Demonstrou-se que a piperacilina/tazobactam apresenta atividade contra a maioria das cepas dos seguintes microrganismos, tanto *in vitro* quanto nas infecções clínicas indicadas:

Microrganismos gram-positivos aeróbios e facultativos:

Staphylococcus aureus (apenas cepas suscetíveis à meticilina)

Microrganismos gram-negativos aeróbios e facultativos:

Acinetobacter baumanii

Escherichia coli

Haemophilus influenzae (excluindo cepas resistentes à ampicilina e negativas para β-lactamase)

Klebsiella pneumoniae

Pseudomonas aeruginosa (administrada juntamente com um aminoglicosídeo ao qual a cepa isolada é suscetível)

Anaeróbios gram-negativos:

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

Os seguintes dados *in vitro* estão disponíveis, porém seu significado clínico é desconhecido.

Pelo menos 90% dos seguintes microrganismos apresentam uma concentração inibitória mínima (MIC) *in vitro* menor ou igual ao ponto de corte de suscetibilidade para piperacilina/tazobactam. Entretanto, a segurança e a efetividade da piperacilina/tazobactam no tratamento de infecções clínicas devido a essas bactérias não foram estabelecidas em estudos clínicos adequados e bem controlados.

Microrganismo gram-positivos aeróbios e facultativos:

Enterococcus faecalis (apenas cepas suscetíveis à ampicilina ou penicilina)

Staphylococcus epidermidis (apenas cepas resistentes à meticilina)

Streptococcus agalactiae †

Streptococcus pneumoniae † (apenas cepas suscetíveis à penicilina)

Streptococcus pyogenes †

Estreptococos do grupo *viridans* †

Microrganismos gram-negativos aeróbios e facultativos:

Citrobacter koseri

Moraxella catarrhalis

Morganella morganii

Neisseria gonorrhoeae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Providencia stuartii

Providencia rettgeri

Salmonella enterica

Anaeróbios gram-positivos:

Clostridium perfringens

Anaeróbios gram-negativos:

Bacteroides distasonis

Prevotella melaninogenica

† Essas não são bactérias produtoras de β-lactamase e, desta forma, são suscetíveis apenas à piperacilina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso de **piperacilina sódica e tazobactam sódico** está contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a qualquer betalactâmico (incluindo penicilinas e cefalosporinas) ou inibidores da beta-lactamase.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes do início do tratamento com **piperacilina sódica e tazobactam sódico** os pacientes devem ser questionados detalhadamente sobre reações de hipersensibilidade anteriores a penicilinas, cefalosporinas ou outros alérgenos. Reações de hipersensibilidade (anafilática/anafilactoide incluindo choque) graves e ocasionalmente fatais foram relatadas em pacientes em tratamento com penicilinas, incluindo **piperacilina sódica e tazobactam sódico**. Essas reações são mais comuns em pessoas com história de sensibilidade a múltiplos alérgenos. Reações de hipersensibilidade graves exigem a descontinuação do antibiótico e podem necessitar da administração de epinefrina e de outras condutas de emergência.

Reações cutâneas graves, tais como síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, tem sido relatadas em pacientes recebendo **piperacilina sódica** e **tazobactam sódico**. Se pacientes desenvolverem erupções cutâneas, eles devem ser monitorados cuidadosamente e **piperacilina sódica** e **tazobactam sódico** deve ser descontinuado caso as lesões progrediam.

A colite pseudomembranosa induzida por antibiótico pode se manifestar por diarreia grave e persistente, que pode ser potencialmente fatal. Os sintomas da colite pseudomembranosa podem começar durante ou após o tratamento antibacteriano.

Ocorreram manifestações hemorrágicas em alguns pacientes tratados com antibióticos betalactâmicos. Essas reações são, às vezes, associadas a anormalidades nos testes de coagulação, como tempo de coagulação, agregação plaquetária e tempo de protrombina, e são mais frequentes em pacientes com insuficiência renal (ver **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**). Se essas reações ocorrerem, o antibiótico deve ser suspenso e um tratamento adequado deve ser instituído.

Este produto contém 2,79 mEq (64 mg) de sódio por grama de piperacilina, o que pode aumentar a quantidade total de sódio do paciente. Pode ocorrer hipocalêmia em pacientes com baixas reservas de potássio ou que recebem medicamentos concomitantes que podem diminuir os níveis de potássio; recomenda-se a determinação periódica de eletrólitos nesses pacientes.

Leucopenia e neutropenia podem ocorrer, principalmente durante tratamento prolongado. Portanto deve- se avaliar periodicamente a função hematopoética.

Como em qualquer outro tratamento com penicilina, complicações neurológicas na forma de convulsões podem ocorrer quando altas doses são administradas, especialmente em pacientes com insuficiência renal.

Como qualquer outro antibiótico, o uso dessa droga pode resultar em um aumento do crescimento de organismos não suscetíveis, incluindo fungos. Os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente durante o tratamento. Se ocorrer superinfecção, medidas apropriadas devem ser tomadas.

Embora **piperacilina sódica** e **tazobactam sódico** possua características de baixa toxicidade do grupo das penicilinas, recomenda-se avaliação periódica das funções orgânicas incluindo renal, hepática e hematopoética durante tratamento prolongado.

Como com qualquer antibiótico, deve-se considerar a possibilidade de aparecimento de organismos resistentes, que podem causar superinfecções, principalmente durante tratamento prolongado. Poderá ser necessário efetuar acompanhamento microbiológico a fim de detectar qualquer superinfecção importante. Caso isto ocorra, medidas apropriadas devem ser tomadas.

Como com outras penicilinas, os pacientes podem apresentar excitabilidade neuromuscular ou convulsões, se doses maiores que as recomendadas forem administradas por via intravenosa (principalmente em pacientes com insuficiência renal).

Como com outras penicilinas semissintéticas, o tratamento com piperacilina tem sido associado com um aumento na incidência de febre e eritema em pacientes com fibrose cística.

O uso de antimicrobianos em altas doses por curto período de tempo para tratar gonorreia pode mascarar ou atrasar os sintomas de incubação da sífilis. Portanto, antes do tratamento, os pacientes com gonorreia também devem ser avaliados para sífilis. Material para exame de campo escuro deve ser obtido de pacientes com qualquer lesão primária suspeita, e exames sorológicos devem ser realizados por no mínimo 4 meses.

Pacientes com Insuficiência Hepática (ver 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR)

Pacientes com Insuficiência Renal - Em pacientes com insuficiência renal ou em hemodiálise, a dose intravenosa deve ser ajustada ao grau de insuficiência renal.

Carcinogenicidade - Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade com a piperacilina, o tazobactam ou a associação.

Mutagenicidade - Os resultados com **piperacilina sódica + tazobactam sódico** nos ensaios de mutagenicidade microbiana, no teste de síntese de DNA (UDS), no ensaio de mutação em mamíferos (células de ovário de hamster chinês - HPRT) e no ensaio de transformação em células de mamíferos (BALB/c-3T3) foram negativos. *In vivo*, **piperacilina sódica + tazobactam sódico** não induziu aberrações cromossômicas em ratos tratados por via IV.

Os resultados com a piperacilina foram negativos nos ensaios de mutagenicidade microbiana. Não houve dano ao DNA de bactérias (ensaio Rec) expostas à piperacilina. Também apresentou resultado negativo no teste de síntese de DNA (UDS). No ensaio de mutação em mamíferos (células de linfoma de camundongos) o resultado foi positivo. No ensaio de transformação de células (BALB/c-3T3) o resultado foi negativo. *In vivo*, a piperacilina não induziu aberrações cromossômicas em camundongos tratados por via IV.

Os resultados com o tazobactam foram negativos nos ensaios de mutagenicidade microbiana, no teste de síntese de DNA

(UDS) e no ensaio de mutação em mamíferos (células de ovário de hamster chinês - HPRT). Em outro ensaio de mutação em mamíferos (células de linfoma de camundongos) o resultado foi positivo. No ensaio de transformação de células (BALB/c-3T3) o resultado foi negativo. Em um ensaio citogenético *in vitro* (células de pulmão de hamster chinês), o resultado foi negativo. *In vivo*, o tazobactam não induziu aberrações cromossômicas em ratos tratados por via IV.

Toxicidade Reprodutiva - Em estudos de desenvolvimento embrionofetal não houve nenhuma evidência de teratogenicidade após administração intravenosa de tazobactam ou da associação; no entanto, nos ratos houve uma leve redução no peso corporal fetal em doses tóxicas maternas. A administração intraperitoneal de piperacilina/tazobactam foi associada a uma leve redução no tamanho da prole e um aumento da incidência de pequenas anomalias esqueléticas (atrasos na ossificação) em doses que produziram toxicidade materna. O desenvolvimento peri e pós-natal foi comprometido (peso reduzido dos filhotes, aumento ainda no nascimento, aumento na mortalidade dos filhotes) concomitante com toxicidade materna.

Prejuízo da Fertilidade - Os estudos de reprodução em ratos não revelaram nenhuma evidência de comprometimento da fertilidade causado pelo tazobactam ou pela associação quando administrado intraperitonealmente.

Gravidez - Estudos em animais não demonstraram teratogenicidade da associação piperacilina/tazobactam quando administrada intravenosamente, mas demonstraram toxicidade reprodutiva em ratos em doses tóxicas maternas quando administrada intravenosamente ou intraperitonealmente. Não existem estudos adequados e bem-controlados com a associação piperacilina/tazobactam ou com a piperacilina ou o tazobactam em monoterapia em mulheres grávidas. A piperacilina e o tazobactam atravessam a placenta. Mulheres grávidas devem ser tratadas apenas se os benefícios previstos superarem os possíveis riscos à mulher e ao feto.

Lactação - A piperacilina é excretada em baixas concentrações no leite materno; as concentrações de tazobactam no leite materno ainda não foram determinadas. As mulheres lactantes devem ser tratadas apenas se os benefícios previstos superarem os possíveis riscos à mulher e à criança.

Piperacilina sódica + tazobactam sódico é um medicamento classificado na categoria B de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Não foram realizados estudos que avaliam os efeitos do medicamento sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Relaxantes musculares não despolarizantes

A piperacilina quando utilizada concomitantemente à vecurônio têm sido relacionada a prolongamento do bloqueio neuromuscular do vecurônio. Devido à semelhança entre os mecanismos de ação, espera-se que haja prolongamento do bloqueio neuromuscular provocado por qualquer relaxante muscular não despolarizante na presença de piperacilina.

Anticoagulantes orais

Durante a administração simultânea de heparina, anticoagulantes orais e outros medicamentos com potencial para alterar o sistema de coagulação sanguínea, incluindo a função trombocítica, testes adequados de coagulação deverão ser realizados com maior frequência e monitorizados regularmente (ver **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Metotrexato

A piperacilina pode reduzir a excreção do metotrexato, portanto os níveis séricos de metotrexato devem ser monitorizados para evitar toxicidade do medicamento.

Probenecida

Como ocorre com outras penicilinas, a administração concomitante de probenecida e **piperacilina sódica + tazobactam sódico** prolonga a meia-vida e diminui a depuração renal da piperacilina e do tazobactam, entretanto não há alteração da concentração plasmática máxima de cada droga.

Aminoglicosídeos

A piperacilina em monoterapia ou em associação ao tazobactam não altera significantemente a farmacocinética da tobramicina em pacientes com função renal normal e com insuficiência renal leve ou moderada. A farmacocinética da piperacilina, do tazobactam e do metabólito M1 não sofreu alteração significante com a administração da tobramicina.

Vancomicina

Não foram observadas interações farmacocinéticas entre **piperacilina sódica + tazobactam sódico** e vancomicina.

Interações com Exames Laboratoriais

Como ocorre com outras penicilinas, a administração de **piperacilina sódica + tazobactam sódico** pode provocar resultado falso-positivo de glicose na urina pelo método de redução de cobre. Recomenda-se o uso de testes de glicose à base de reações enzimáticas da glicose-oxidase.

Há relatos de resultados positivos quando se utiliza o teste para Aspergillus pelo ensaio imunoenzimático (EIA) – Platelia da *Bio-Rad Laboratories* em pacientes recebendo **piperacilina sódica + tazobactam sódico** sem que estejam com Aspergillus. Têm-se relatado reações cruzadas entre polissacarídeos não Aspergillus e polifuranoses no teste da *Bio-Rad Laboratories* (Platelia Aspergillus EIA).

Assim, resultados falso-positivos para o teste em pacientes recebendo **piperacilina sódica + tazobactam sódico** devem ser cuidadosamente interpretados e confirmados por outros métodos diagnósticos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o medicamento em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) antes da reconstituição. Proteger da luz e umidade. Este medicamento possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparo (reconstituição), manter em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) por 24 horas ou manter sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C) por 48 horas.

Se a solução não for usada imediatamente, o tempo e as condições de armazenagem antes da administração serão responsabilidades do usuário. As soluções não usadas deverão ser descartadas.

Piperacilina sódica e tazobactam sódico é um pó injetável, compacto, branco ou quase branco que deve ser reconstituído antes de sua aplicação.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Piperacilina sódica e tazobactam sódico é para uso intravenoso somente. Quando utilizado de outra forma que não a recomendada nesta bula, não há garantia de sua efetividade nem da sua segurança.

Piperacilina sódica e tazobactam sódico deve ser administrado em infusão intravenosa lenta (p. ex., de 20-30 minutos) ou injeção intravenosa lenta (no mínimo, 3-5 minutos).

Duração do Tratamento

A duração do tratamento deve ser definida com base na gravidade da infecção e nos progressos clínico e bacteriológico do paciente.

INSTRUÇÕES PARA RECONSTITUIÇÃO E DILUIÇÃO PARA USO INTRAVENOSO

Injeção Endovenosa

Reconstituir cada frasco-ampola conforme o quadro abaixo, usando um dos diluentes compatíveis para reconstituição. Agitar até dissolver. Quando agitado constantemente, a reconstituição geralmente ocorre dentro de 5 a 10 minutos.

Frasco-ampola piperacilina sódica e tazobactam sódico	Volume do diluente a ser adicionado ao frasco-ampola
2,25 g (2 g/0,25 g)	10 mL
4,50 g (4 g/0,5 g)	20 mL

Após a reconstituição de **piperacilina sódica e tazobactam sódico** 2,25 g com 10 mL de diluente, espera-se um volume final aproximado de 11,5 mL de solução dentro do frasco. Da mesma forma, após a adição de 20 mL de diluente para reconstituição de **piperacilina sódica e tazobactam** 4,5 g espera-se um volume final aproximado de 23 mL.

As soluções sabidamente compatíveis com **piperacilina sódica + tazobactam sódico** para reconstituição são:

- Solução de Cloreto de Sódio a 0,9% (solução fisiológica)
- Água Estéril para Injeção
- Solução Glicosada a 5% (Solução de Dextrose a 5%)

Infusão Endovenosa

Cada frasco-ampola de **piperacilina sódica + tazobactam sódico** 2,25 g deverá ser reconstituído com 10 mL de um dos diluentes acima. Após a reconstituição, espera-se um volume final aproximado de 11,5 mL de solução dentro do frasco.

Cada frasco-ampola de **piperacilina sódica + tazobactam sódico** 4,5 g deverá ser reconstituído com 20 mL de um dos diluentes acima. Após a reconstituição, espera-se um volume final aproximado de 23 mL de solução dentro do frasco.

A solução reconstituída deve ser retirada do frasco-ampola com seringa. Quando reconstituído como recomendado, o conteúdo do frasco-ampola retirado com a seringa fornecerá a quantidade prevista de piperacilina e tazobactam.

A solução reconstituída pode ainda ser diluída em um volume desejado (p. ex., de 50 ml a 150 ml) de um dos solventes compatíveis para uso intravenoso mencionados a seguir:

- Solução de Cloreto de Sódio a 0,9% (solução fisiológica)
- Água Estéril para Injeção**
- Solução Glicosada a 5% (Solução de Dextrose a 5%)
- Dextrano a 6% em Solução Fisiológica

** Volume máximo recomendado de Água para Injeções por dose é 50 ml.

Incompatibilidades Farmacêuticas

Sempre que **piperacilina sódica + tazobactam sódico** for utilizado concomitantemente a outro antibiótico (p.ex., aminoglicosídeos, que não amicacina e gentamicina nas especificações recomendadas), os medicamentos devem ser administrados separadamente. A mistura de **piperacilina sódica + tazobactam sódico** com um aminoglicosídeo *in vitro* pode inativar consideravelmente o aminoglicosídeo (ver **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Piperacilina sódica + tazobactam sódico não deve ser misturado com outros medicamentos na mesma seringa ou no mesmo frasco de infusão, pois ainda não foi estabelecida a compatibilidade.

Devido à instabilidade química, **piperacilina sódica + tazobactam sódico** não deve ser usado em soluções que contenham somente bicarbonato de sódio.

Piperacilina sódica + tazobactam sódico não deve ser adicionado a sangue e derivados ou a hidrolisados de albumina.

Este produto não contém EDTA, portanto não deve ser usado para administração concomitante simultânea via infusão por equipo em Y com aminoglicosídeos e diluição do medicamento em solução de Ringer Lactato.

POSOLOGIA

Adultos e Crianças Acima de 12 Anos

Em geral, a dose diária total recomendada é de 12 g de piperacilina/1,5 g de tazobactam divididos em doses a cada 6 ou 8 horas. Podem ser usadas doses tão elevadas quanto 18 g de piperacilina/2,25 g de tazobactam por dia em doses divididas em caso de infecções graves.

Neutropenia Pediátrica

Em crianças com função renal normal e menos de 50 kg, a dose deve ser ajustada para 80 mg de piperacilina/10 mg de tazobactam por kg a cada 6 horas e utilizada em associação à dose adequada de um aminoglicosídeo.

Em crianças com mais de 50 kg, seguir a posologia para adultos e utilizar em associação à dose adequada de um aminoglicosídeo.

Infecções Intra-Abdominais Pediátricas

Para crianças entre 2 e 12 anos, com até 40 kg e função renal normal, a dose recomendada é de 112,5 mg/kg a cada 8 horas (100 mg de piperacilina/12,5 mg de tazobactam).

Para crianças entre 2 e 12 anos, com mais de 40 kg e função renal normal, seguir a orientação posológica para adultos. Recomenda-se tratamento mínimo de 5 dias e máximo de 14 dias, considerando que a administração da dose continue por, no mínimo, 48 horas após a resolução dos sinais clínicos e sintomas.

Uso em Pacientes Idosos

piperacilina sódica e tazobactam sódico pode ser administrado nas mesmas dosagens usadas em adultos, à exceção dos casos de insuficiência renal (ver abaixo).

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal

Em pacientes com insuficiência renal ou em hemodiálise, as doses intravenosas e os intervalos entre as doses devem ser ajustados para o grau de insuficiência renal.

As doses diárias recomendadas são as seguintes:

Programa de dosagem intravenosa para adultos com disfunção renal

Clearance de Creatinina (mL/min)	Dose Recomendada de piperacilina/tazobactam
maior que 40	Não é necessário nenhum ajuste
20 – 40	12 g/1,5 g/dia em doses divididas 4 g/500 mg a cada 8 horas
menor que 20	8 g/1 g/dia em doses divididas 4 g/500 mg a cada 12 horas

Para pacientes em hemodiálise, a dose diária máxima é 8 g/1 g de **piperacilina sódica + tazobactam sódico**. Além disso, uma vez que a hemodiálise remove 30% - 50% de piperacilina em 4 horas, uma dose adicional de 2 g/250 mg de **piperacilina sódica + tazobactam sódico** deve ser administrada após cada sessão de diálise. Para pacientes com insuficiência renal e hepática (insuficiência da função do fígado), medidas dos níveis séricos (sanguíneos) de **piperacilina sódica + tazobactam sódico** quando disponíveis, poderão fornecer informações adicionais para o ajuste de dose.

Insuficiência Renal em Crianças Pesando Menos que 50 kg

Para crianças pesando menos de 50 kg, com insuficiência renal, a dosagem endovenosa deverá ser ajustada até o grau da insuficiência renal conforme indicado a seguir:

Clearance de Creatinina (mL/min)	Dose recomendada de piperacilina/tazobactam
40 – 80	90 mg/kg (80 mg piperacilina/10 mg tazobactam) a cada 6 horas.
20 – 40	90 mg/kg (80 mg piperacilina/10 mg tazobactam) a cada 8 horas.
Menor que 20	90 mg/kg (80 mg piperacilina/10 mg tazobactam) a cada 12 horas.

Para crianças pesando menos de 50 kg, submetidas à hemodiálise, a dose recomendada é de 45 mg/kg a cada 8 horas.

Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática

Não é necessário ajustar a dose de **piperacilina sódica + tazobactam sódico** em pacientes com insuficiência hepática.

Administração Concomitante de piperacilina sódica + tazobactam sódico com Aminoglicosídeos

Devido à inativação *in vitro* (fora do corpo humano) do aminoglicosídeo pelos antibióticos betalactâmicos (classe de antibiótico **piperacilina sódica + tazobactam sódico**) recomenda-se que o **piperacilina sódica + tazobactam sódico** e o aminoglicosídeo sejam administrados separadamente. **Piperacilina sódica + tazobactam sódico** e o aminoglicosídeo devem ser reconstituídos e diluídos separadamente quando a terapia concomitante com os aminoglicosídeos é indicada (ver **Incompatibilidades Farmacêuticas**).

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas relacionadas na Tabela abaixo estão de acordo com a frequência do CIOMS:

Muito Comuns:	≥ 10%
Comuns:	≥ 1% e < 10%
Incomuns:	≥ 0,1% e < 1%
Raras:	≥ 0,01% e < 0,1%
Muito Raras:	< 0,01%
Desconhecida:	a frequência não pode ser precisamente estimada a partir de estudos clínicos.

A suspeita de efeitos indesejáveis é baseada nos estudos clínicos e/ou taxas de relatos espontâneos de pós-comercialização.

Classe de Sistema Corpóreo	Muito Comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)	Comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)	Incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento)	Raro (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento)	Muito Raro (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento)	Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Infecções e Infestações		Candidíase*				

Desordens do sistema linfático e sanguíneo		Trombocitopenia, anemia*, teste de Coombs direto positivo, prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativada	Leucopenia, prolongamento do tempo de protrombina	Agranulocitose, epistaxe		Pancitopenia*, neutropenia, púrpura, prolongamento do tempo de sangramento, anemia hemolítica*, eosinofilia*, trombocitose*
Desordens do sistema imunológico						Reação anafilactoide*, reação anafilática*, choque anafilactoide*, choque anafilático*, hipersensibilidade*
Desordens do sistema nutricional e metabolismo		Diminuição da albumina sanguínea, diminuição da proteína total	Hipocalémia, diminuição da glicose sanguínea			
Desordens do sistema nervoso		Cefaleia, insônia				
Desordens vasculares			Hipotensão, flebite, tromboflebite, rubor			
Desordens gastrintestinais	Diarreia	Dor abdominal, náusea, vômitos, constipação, dispepsia		Colite pseudomembranosa, estomatite		
Desordens hepatobiliares		Aumento da aspartato aminotransferase, aumento da alanina aminotransferase, aumento da alcalino fosfatase sanguínea	Aumento da bilirrubina sanguínea			Hepatite*, icterícia, aumento da gama glutamil-transferase
Desordens do sistema subcutâneo e pele		Erupções, prurido	Eritema multiforme*, urticária, erupção maculopapular	Necrólise epidérmica tóxica*		Síndrome de Stevens-Johnson*, dermatite bolhosa
Desordens do tecido conectivo musculoesquelético e ósseo			Artralgia, mialgia			
Desordens dos sistemas renal e urinário		Aumento da creatinina sanguínea, aumento da ureia sanguínea				Insuficiência renal, nefrite tubulointersticial*
Desordens gerais e condições no local de administração		Pirexia, reação no local da injeção	Calafrios			

*Reações adversas ao medicamento identificadas pós-comercialização

O tratamento com piperacilina está associado a aumento da incidência de febre e erupções cutâneas em pacientes com fibrose cística.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas

Há relatos de superdosagem de **piperacilina sódica + tazobactam sódico** na experiência pós-comercialização. A maioria desses eventos, incluindo náuseas, vômitos e diarreia, também foi relatada nas doses usuais recomendadas. Os pacientes podem apresentar excitabilidade neuromuscular ou convulsões se forem administradas doses acima das recomendadas por via intravenosa (particularmente na presença de insuficiência renal).

Tratamento de Intoxicação

Nenhum antídoto específico é conhecido.

O tratamento deve ser de suporte e sintomático de acordo com a manifestação clínica apresentada pelo paciente.

Concentrações séricas excessivas de piperacilina ou tazobactam podem ser reduzidas por hemodiálise.

No caso de reações alérgicas graves (anafiláticas), medidas usualmente indicadas devem ser empregadas (anti-histamínicos, corticosteroides, drogas simpatomiméticas e, se necessário, oxigênio e respiração artificial).

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS: 1.8830.0002

Farm. Resp.: Dra. Andressa Pessanha Marins - CRF/RJ:12.403



Fabricado por:

Agila Specialties Private Limited (Beta Lactam Division)

Doresanipalya nº 152/6 e 154/16, Bilekahalli, Bannerghatta Road
Bangalore – 560 076 – Índia.

Importado por:

Agila Especialidades Farmacêuticas Ltda.

Estrada Dr. Lourival Martins Beda, 1118.

Campos dos Goytacazes - RJ - CEP: 28110-000

CNPJ:11.643.096/0001-22

Indústria Brasileira

Número do lote data de fabricação e prazo de validade: vide embalagem.

OU

Fabricado por:

Agila Especialidades Farmacêuticas Ltda.

Estrada Dr. Lourival Martins Beda, 1118.

Campos dos Goytacazes - RJ - CEP: 28110-000

CNPJ:11.643.096/0001-22

Indústria Brasileira

Número do lote data de fabricação e prazo de validade: vide embalagem.



0800-020 0817

sac@agilaespecialidades.com.br

www.agilabrasil.com.br



**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA**

Anexo B

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data da aprovação da petição	Itens alterados
0066047/13-7	1418 - GENERICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	28/01/2013	29/01/2013	Alterações pertinentes a transferência de titularidades, dizeres legais.
0675208/13-0	1418 - GENERICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	15/08/2013	16/08/2013	Alterações pertinentes a inclusão de local de fabricação.
0686631/13-0	10452 – GENERICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/08/2013	19/08/2013	Alterações do texto de bula adequando a RDC 47/2009.
0196204/14-3	10452 – GENERICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/03/2014	18/03/2014	<p>Inclusão da frase: “Este produto não contém EDTA, portanto não deve ser usado para administração concomitante simultânea via infusão por equipo em Y com aminoglicosídeos e diluição do medicamento em solução de Ringer Lactato.”</p> <p>- Excluindo do parágrafo INSTRUÇÕES PARA RECONSTITUIÇÃO E DILUIÇÃO PARA USO INTRAVENOSO, os seguintes tópicos: Solução Fisiológica Bacteriostática/Parabenos, Água Bacteriostática/Parabenos, Solução Fisiológica Bacteriostática/Álcool benzílico e Água Bacteriostática/Álcool benzílico.</p> <p>- Alteração conforme a atualização da bula padrão.</p>
0477696/14-8	10452 – GENERICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/06/2014	16/06/2014	<p>- Alteração do número do SAC e inclusão do e-mail do SAC.</p> <p>- Exclusão da apresentação de 1 (um) frasco-ampola nas concentrações 2,25g e 4,5g pois não está sendo comercializado neste momento.</p>
N/A	10452 – GENERICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/08/2014		<p>- Alteração no item 9.REAÇÕES ADVERSAS, tabela da bula para profissional de saúde.</p>