

ANEXO I

Lista Das Denominações, Formas Farmacêuticas, Dosagens, Vias De Administração Dos Medicamentos, Titulares Das Autorizações De Introdução No Mercado Nos Estados-Membros

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome (de fantasia)</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Áustria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H Floridsdorfer Hauptstraße 1, A-1210 Wien Austria	Tazonam 4,0 g/0,5 g - Trockenstechampullen	4,0 g/0,5 g	Liofilizado para solução para injecção ou perfusão	Intravenosa	1 frasco para injectáveis contém piperacilina sódica equivalente a 4,0 g de piperacilina e tazobactam sódico equivalente a 0,5 g de tazobactam.
Bélgica	Pfizer S.A. Boulevard de la Plaine 17 1050 Brussels Belgium	Tazocin 2g/250 mg poudre pour solution injectable	2g/250 mg	Pó para solução injectável	Intravenosa	2,085 g piperacilina sódica + 268,30 mg tazobactam sódico
Bélgica	Pfizer S.A. Boulevard de la Plaine 17 1050 Brussels Belgium	Tazocin 4g/500 mg poudre pour solution injectable	4 g/500 mg	Pó para solução injectável	Intravenosa	4,170 g piperacilina sódica + 536,60 mg tazobactam sódico
Bulgária	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	(TAZOCIN 4 g/0,5 g powder for solution for injection/infusion Piperacillin/Tazobacta m)	4g/0,5g	Pó para solução injectável/ perfusão	Intravenosa	4,170 g de piperacilina sódica equivalente a 4 g de piperacilina e 0,5366 g de tazobactam sódico equivalente a 500 miligramas de tazobactam.
Chipre	Pfizer Hellas A.E. 243 Messoghion Avenue 154 51 Neo Psychico Greece	TAZOCIN® EF	2.25 G/VIAL	Pó para solução injectável	Via intravenosa	2,085 g de piperacilina sódica equivalente a 2 g de piperacilina e 0,2683 g de tazobactam sódico equivalente a 0,250 g de tazobactam.
Chipre	Pfizer Hellas A.E. 243 Messoghion Avenue 154 51 Neo Psychico Greece	TAZOCIN® EF	4.5 G/VIAL	Pó para solução injectável	Via intravenosa	4,17 g de piperacilina sódica equivalente a 4 g de piperacilina e 0,5366 g de tazobactam sódico equivalente a 0,5 g de tazobactam.
República Checa	Pfizer spol. s r.o. Stroupežnického 3191/17, 150 00 Praha Smíchov, Czech Republic	Tazocin 2,25 g	2,25 g	Pó para solução injectável	Via intravenosa	2 g piperacilina / 0,25 g tazobactam
República Checa	Pfizer spol. s r.o. Stroupežnického 3191/17, 150 00 Praha Smíchov Czech Republic	Tazocin 4,5 g	4,5 g	Pó para solução injectável	Via intravenosa	4 g piperacilina / 0,5 g tazobactam

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome (de fantasia)</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Dinamarca	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Denmark	Tazocin	2 g/0,25 g	Pó para solução injectável/ perfusão	Intravenosa	Piperacilina sódica equivalente a piperacilina 2 g, tazobactam sódico equivalente a tazobactam 0,25 g.
Dinamarca	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Denmark	Tazocin	4 g/0,5 g	Pó para solução injectável/ perfusão	Intravenosa	Piperacilina sódica equivalente a piperacilina 4 g, tazobactam sódico equivalente a tazobactam 0,5 g
Estónia	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	TAZOCIN 4,5G	4000mg g+500mg	Pó para solução injectável ou perfusão	Intravenosa	4,170 g de piperacilina sódica equivalente a 4000 mg de piperacilina e 0,5366 g de tazobactam sódico equivalente a 500 mg de tazobactam.
Finlândia	Pfizer Oy Tietokuja 4, 00330 Helsinki, Finland	Tazocin	2 g/0,25 g	Pó para solução injectável/ perfusão	Intravenosa	Piperacilina sódica 2,085 g Tazobactam sódico 0,2683 g
Finlândia	Pfizer Oy Tietokuja 4, 00330 Helsinki, Finland	Tazocin	4 g/0,5 g	Pó para solução injectável/ perfusão	Intravenosa	Piperacilina sódica 4,170 g Tazobactam sódico 0,5366 g
França	Pfizer, Coeur Défense - Tour A - La Défense 4 92931 PARIS LA DEFENSE Cedex France	TAZOCILLINE 2 g/250 mg, poudre pour solution pour perfusion	2g/250mg	Pó para solução para perfusão	Perfusão	Piperacilina sódica 2,085 g Tazobactam sódico 268,300 mg
França	Pfizer, Coeur Défense - Tour A - La Défense 4 92931 PARIS LA DEFENSE Cedex France	TAZOCILLINE 4 g/500 mg, poudre pour solution pour perfusion	4g/500mg	Pó para solução para perfusão	Perfusão	Piperacilina sódica 4,170 g Tazobactam sódico 536,600 mg
Alemanha	Pfizer Pharma GmbH Linkstr. 10 10785 Berlin Germany	Tazobac EF 4g/0,5g	4g/0,5g	Liofilizado para injeção ou perfusão	Intravenosa (Perfusão, Injeção)	4 g de piperacilina equivalente a 4,17 g de piperacilina sódica 0,5 g de tazobactam equivalente a 0,5366 g de tazobactam sódico

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome (de fantasia)</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Grécia	Pfizer Hellas A.E. 243 Messoghion Avenue 154 51 Neo Psychico Greece	TAZOCIN® EF	2+0,250 G/VIAL	Pó para solução injectável	Via intravenosa	2,085 g de piperacilina sódica equivalente a 2 g de piperacilina e 0,2683 g de tazobactam sódico equivalente a 0,250 g de tazobactam.
Grécia	Pfizer Hellas A.E. 243 Messoghion Avenue 154 51 Neo Psychico Greece	TAZOCIN® EF	4+0,500 G/VIAL	Pó para solução injectável	Via intravenosa	4,17 g de piperacilina sódica equivalente a 4 g de piperacilina e 0,5366 g de tazobactam sódico equivalente a 0,5 g de tazobactam.
Hungria	Wyeth Whitehall Export GmbH Storchengasse 1 A-1150 Vienna Austria	Tazocin 4,5 g injekció	4,5g	Pó para solução injectável ou perfusão	Intravenosa	0,5366 g de tazobactam sódico equivalente a 0,500 g de tazobactam e 4.170 g de piperacilina sódica equivalente a 4,00 g de piperacilina
Irlanda	John Wyeth & Brother Limited (trading as Wyeth Pharmaceuticals) Huntercombe Lane South Taplow, Maidenhead, Berks, SL6 0PH United Kingdom	Tazocin2g/0.25g Powder for Solution for Injection or Infusion	2g/0,25g	Pó para solução injectável ou perfusão	Intravenosa	2g de piperacilina e 0,25g de tazobactam (ambos presentes sob a forma de sal sódico).
Irlanda	John Wyeth & Brother Limited (trading as Wyeth Pharmaceuticals) Huntercombe Lane South Taplow, Maidenhead, Berks, SL6 0PH United Kingdom	Tazocin4g/0.5g Powder for Solution for Injection or Infusion	4g/0,5g	Pó para solução injectável ou perfusão	Intravenosa	4g de piperacilina e 0,5g de tazobactam (ambos presentes sob a forma de sal sódico).
Itália	Wyeth Lederle S.p.A. Via Nettunense, 90 Aprilia (LT), 04011, Italy	TAZOCIN	2g+0,250g	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	Piperacilina sódica (equivalente a piperacilina 2g) 2085 mg Tazobactam sódico (equivalente a tazobactam 250 mg) 268,3 mg

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome (de fantasia)</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Itália	Wyeth Lederle S.p.A. Via Nettunense, 90 Aprilia (LT), 04011, Italy	TAZOCIN	4g+0,500 g	Pó para solução para perfusão	Via intravenosa	Piperacilina sódica (equivalente a piperacilina 4 g) 4170 mg Tazobactam sódico (equivalente a tazobactam 500 mg) 536,6 mg
Letónia	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	TAZOCIN 4,0g/0,5g pulveris injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai	4,0g/0,500 mg	Pó para solução injectável ou perfusão	Intravenosa	4,170 g de piperacilina sódica equivalente a 4g de piperacilina e 0,5366 g de tazobactam sódico equivalente a 500 milligramas de tazobactam
Lituânia	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	TAZOCIN	4,0g/0,5g	Pó para solução injectável ou perfusão	Intravenosa	4,170 g de piperacilina sódica equivalente a 4g de piperacilina e 0,5366 g de tazobactam sódico equivalente a 500 milligramas de tazobactam
Luxemburgo	Pfizer S.A. Boulevard de la Plaine 17 1050 Brussels Belgium	Tazocin 2g/250 mg poudre pour solution injectable	2g/250 mg	Pó para solução injectável ou perfusão	Intravenosa	2,085 g piperacilina sódica + 268,30 mg tazobactam sódico
Luxemburgo	Pfizer S.A. Boulevard de la Plaine 17 1050 Brussels Belgium	Tazocin 4g/500 mg poudre pour solution injectable	4g/500 mg	Pó para solução injectável ou perfusão	Intravenosa	4,170 g piperacilina sódica + 536,60 mg tazobactam sódico
Malta	John Wyeth & Brother Limited (trading as Wyeth Pharmaceuticals) Huntercombe Lane South Taplow Maidenhead Berkshire SL6 0PH United Kingdom	Tazocin 2g/0.25 g Powder for Solution for Injection or Infusion	2g/0,25g	Pó para solução injectável ou perfusão	Intravenosa	TAZOCIN 2g/0,25g contém 2 substâncias activas; piperacilina 2g e tazobactam 0,25g ambos presentes sob a forma de sal sódico.

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome (de fantasia)</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Malta	John Wyeth & Brother Limited (trading as Wyeth Pharmaceuticals) Huntercombe Lane South Taplow Maidenhead Berkshire SL6 0PH United Kingdom	TAZOCIN 4g/0.5g Powder for Solution for Injection or Infusion	4g/0,5g	Pó para solução injectável ou perfusão	Intravenosa	TAZOCIN 4g/0,5g contém 2 substâncias activas; piperacilina 4g e tazobactam 0,5g ambos presentes sob a forma de sal sódico.
Holanda	Pfizer B.V. Rivium westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel The Netherlands	Tazocin® 2 g/ 250 mg	2g /250 mg	Pó para solução injectável	Intravenosa	Piperacilina sódica e tazobactam sódico, equivalente a 2 g de piperacilina e 250 mg de tazobactam.
Holanda	Pfizer B.V. Rivium westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel The Netherlands	Tazocin® 4 g/ 500 mg	4 g/500mg	Pó para solução injectável	Intravenosa	Piperacilina sódica e tazobactam sódico, equivalente a 4 g de piperacilina e 500 mg de tazobactam
Noruega	Pfizer AS Postboks 3 1324 Lysaker Norway	Tazocin	2 g/0,25 g	Pó para solução injectável/ perfusão	Intravenosa	Piperacilina sódica equivalente a piperacilina 2 g, tazobactam sódico equivalente a tazobactam 0,25 g
Noruega	Pfizer AS Postboks 3 1324 Lysaker Norway	Tazocin	4 g/0,5 g	Pó para solução injectável/ perfusão	Intravenosa	Piperacilina sódica equivalente a piperacilina 4 g, tazobactam sódico equivalente a tazobactam 0,5 g.
Polónia	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Tazocin	2g + 0,25g	Pó para solução injectável ou perfusão	Intravenosa	2 g de piperacilina (sob a forma de piperacilina sódica) e 0,25 g de tazobactam (sob a forma de tazobactam sódico).
Polónia	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Tazocin	4g + 0,5g	Pó para solução injectável ou perfusão	Intravenosa	4 g de piperacilina (sob a forma de piperacilina sódica) e 0,5 g de tazobactam (sob a forma de tazobactam sódico).

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome (de fantasia)</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Portugal	Instituto Pasteur de Lisboa, S.A. Rua Dr. António Loureiro Borges, 2 Arquiparque - Miraflores 1495-131 ALGÉS Portugal	Tazobac	2000mg + 250 mg	Pó para solução injectável	Via intravenosa	2,085 g de piperacilina sódica equivalente a 2 g de piperacilina e 0,2683 g de tazobactam sódico equivalente a 250 mg de tazobactam
Portugal	Instituto Pasteur de Lisboa, S.A. Rua Dr. António Loureiro Borges, 2 Arquiparque - Miraflores 1495-131 ALGÉS Portugal	Tazobac	4000mg + 500 mg	Pó para solução injectável	Via intravenosa	4,170 g de piperacilina sódica equivalente a 4 g de piperacilina e 0,5366 g de tazobactam sódico equivalente a 500 mg de tazobactam
Roménia	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Tazocin 2,25 g, liofilizat pentru soluție injectabilă/ perfuzabilă	2,00/0,25g	Pó liofilizado para solução injectável ou perfusão	Intravenosa	Piperacilina 2,00 g sob a forma de piperacilina sódica e tazobactam 0,25 g sob a forma de tazobactam sódico.
Roménia	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Tazocin 4,5 g, liofilizat pentru soluție injectabilă/ perfuzabilă	4,00/0,5g	Pó liofilizado para solução injectável ou perfusão	Intravenosa	Piperacilina 4,00 g sob a forma de piperacilina sódica e tazobactam 0,5 g sob a forma de tazobactam sódico.
República Eslovaca	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Tazocin 2,25g	2,25g	Pó para solução injectável ou perfusão	Intravenosa	Contém 2,085g de piperacilina sódica equivalente a 2g de piperacilina e 0,2683 g de tazobactam sódico equivalente a 250 milligramas de tazobactam
República Eslovaca	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Tazocin 4,5g	4,5g	Pó para solução injectável ou perfusão	Intravenosa	Contém 4,170 g de piperacilina sódica equivalente a 4g de piperacilina e 0,5366 g de tazobactam sódico equivalente a 500 milligramas de tazobactam

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome (de fantasia)</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Eslovénia	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	TAZOCIN 4,5 g prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	4.0g/0,5g	Pó para solução injectável ou perfusão	Intravenosa	4,170 g de piperacilina sódica equivalente a 4 g de piperacilina e 0,5366 g de tazobactam sódico equivalente a 500 mg de tazobactam.
Espanha	Wyeth Farma S.A. Ctra. Burgos, Km 23 - Desvío Algete Km 1 28700 San Sebastián de los Reyes (Madrid) Spain	Tazocel 2/0,25 g Polvo para solución inyectable	2/0,25 g	Pó para solução injectável	Intravenosa	Piperacilina (sob a forma de piperacilina sódica) 2 g Tazobactam (sob a forma de tazobactam sódico) 0,25 g
Espanha	Wyeth Farma S.A. Ctra. Burgos, Km 23 - Desvío Algete Km 1 28700 San Sebastián de los Reyes (Madrid), Spain	Tazocel 4/0,5 g Polvo para solución inyectable	4/0,5 g	Pó para solução injectável	Intravenosa	Piperacilina (sob a forma de piperacilina sódica) 4 g Tazobactam (sob a forma de tazobactam sódico) 0,50 g
Suécia	Pfizer AB Vetenskapsvägen 10 191 90 Sollentuna, Sweden	Tazocin	2 g/0,25 g	Pó para solução injectável/ perfusão	Intravenosa	Piperacilina sódica equivalente a piperacilina 2 g e tazobactam sódico equivalente a tazobactam 0,25 g
Suécia	Pfizer AB Vetenskapsvägen 10 191 90 Sollentuna, Sweden	Tazocin	4 g/0,5 g	Pó para solução injectável/ perfusão	Intravenosa	Piperacilina sódica equivalente a piperacilina 4 g e tazobactam sódico equivalente a tazobactam 0,5 g
Reino Unido	John Wyeth & Brother Limited (trading as Wyeth Pharmaceuticals) Huntercombe Lane South Taplow Maidenhead Berkshire SL6 0PH United Kingdom	TAZOCIN 2g/0.25g Powder for Solution for Injection or Infusion	2,25g	Pó para solução injectável ou perfusão	Intravenosa	Piperacilina 2g e tazobactam 250mg, ambos presentes sob a forma de sal sódico.

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome (de fantasia)</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Reino Unido	John Wyeth & Brother Limited (trading as Wyeth Pharmaceuticals) Huntercombe Lane South Taplow Maidenhead Berkshire SL6 0PH United Kingdom	TAZOCIN 4g/0.5g Powder for Solution for Injection or Infusion	4,5g	Pó para solução injectável ou perfusão	Intravenosa	Piperacilina 4g e tazobactam 500mg, ambos presentes sob a forma de sal sódico.

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração do resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo apresentados pela Agência Europeia de Medicamentos

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica do Tazocin e nomes associados (ver Anexo I)

O Tazocin foi incluído na lista de medicamentos para harmonização dos Resumos das Características do Medicamento (RCM) devido a decisões nacionais divergentes dos Estados-Membros relativas à autorização do medicamento. A piperacilina sódica é uma ureidopenicilina semi-sintética com actividade antibacteriana de largo espectro, utilizada no tratamento de infecções causadas por *Pseudomonas aeruginosa* e outras bactérias susceptíveis. O seu papel clínico foi reforçado pela adição de um inibidor irreversível da β -lactamase (tazobactam), que protege a piperacilina contra a degradação enzimática por bactérias que produzem β -lactamase, o que expandiu, por conseguinte, o seu espectro antimicrobiano. O tazobactam é um derivado sulfona do ácido penicilânico com propriedades inibidoras da β -lactamase semelhantes às do sulbactam, apesar de ser considerado mais potente. A associação de piperacilina e tazobactam numa proporção de 8:1 é eficaz no tratamento de infecções polimicrobianas moderadas a graves, incluindo infecções intra-abdominais, da pele e dos tecidos moles, tendo sido aprovada e introduzida no mercado para o tratamento de várias infecções causadas por organismos aeróbicos e anaeróbicos Gram-positivos e Gram-negativos.

O titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) aproveitou a oportunidade para harmonizar o Módulo 3, tendo submetido um Resumo de Qualidade (QOS) actualizado. O CHMP decidiu remover a combinação tripla (administração intramuscular com lidocaína) do âmbito do procedimento, em conformidade com a notificação. Depois da avaliação inicial, foram discutidas várias listas de questões pendentes. Um grupo de redacção do CHMP reuniu-se em duas ocasiões.

Secção 4.1 – Indicações terapêuticas

O titular da AIM propôs uma lista de indicações harmonizadas com base nas orientações actuais (a norma orientadora da CE sobre RCM, de Setembro de 2009, e a Nota de orientação sobre a avaliação de medicamentos indicados para o tratamento de infecções bacterianas (*CPMP/EWP/558/95 rev 1 - Note for Guidance on Evaluation of Medicinal Products Indicated for Treatment of Bacterial Infections, 2004*), bem como na Folha de Dados Nuclear (*Core Data Sheet - CDS*) do titular da AIM. O CHMP forneceu comentários gerais sobre a Secção 4.1, tendo assinalado que a Nota de orientação refere que uma indicação pode ser concedida se os dados clínicos apoiarem um perfil de benefício-risco favorável e reflectirem a gama de tipos e a gravidade das infecções habitualmente encontradas. As indicações têm de ser específicas no que respeita à (localização da) infecção. No caso de um agente poder ser utilizado em determinadas subpopulações de doentes (p. ex. doentes imunocomprometidos), continua a ser necessário que as indicações sejam o mais específicas possível, com base nos dados disponíveis. As indicações específicas encontram-se discutidas abaixo, por local de infecção. Relativamente a todas as indicações, as diferenças a nível da prática clínica e das recomendações nacionais de tratamento são abordadas por meio da frase "As directrizes oficiais quanto à utilização correcta de antibióticos devem ser tidas em consideração".

1. Infecções das vias respiratórias inferiores

O CHMP avaliou os dados submetidos, mas considerou que os termos "infecção das vias respiratórias" (IVR) e "infecções das vias respiratórias inferiores" (IVRI) não são específicos e que o seu significado preciso está aberto a interpretações, tendo por conseguinte dividido a discussão em pneumonia adquirida na comunidade (PAC) e pneumonia adquirida em ambiente hospitalar (PAAH), incluindo pneumonia associada a ventilador (PAV).

No que se refere à PAC, o CHMP notou que os estudos não comparativos submetidos no contexto do pedido de AIM inicial foram executados envolvendo doentes com infecções das vias respiratórias, incluindo infecções das vias respiratórias inferiores e exacerbação aguda de bronquite crónica (EABC). O CHMP considerou que a EABC não podia ser aceite devido à ausência de um estudo de superioridade.

No que se refere à PAAH, o CHMP notou que os estudos comparativos apresentados incluíam doentes apenas com PAAH, PAAH incluindo PAV ou apenas PAV. Estes estudos utilizaram vários regimes diferentes de Tazocin e vários medicamentos de comparação, sendo cada um deles administrado com ou sem um aminoglicósido nos diferentes estudos. As evidências totais sugerem que 4,5 g administrados em intervalos de 8 horas, ou de preferência 6 horas, proporcionam uma eficácia satisfatória no tratamento de doentes com PAAH e PAV. Por conseguinte, o CHMP considerou as evidências suficientes para apoiar a utilização de Tazocin no tratamento de PAAH e PAV.

O CHMP concluiu que o titular da AIM forneceu evidências satisfatórias que demonstram a eficácia do Tazocin no tratamento de IVRI. O CHMP considerou que o Tazocin é um agente muito valioso devido à sua actividade antibacteriana de largo espectro, que inclui a acção sobre muitos agentes patogénicos Gram-positivos e Gram-negativos, anaeróbicos, bem como sobre vários organismos multirresistentes comuns nas infecções nosocomiais. É por esta razão que o medicamento não deve ser utilizado em infecções de menor gravidade, para as quais se encontram disponíveis outras alternativas mais apropriadas, devendo em vez disso ser utilizado em doentes graves, em casos de PAC que requeiram hospitalização. Em conclusão, em linha com a posição do grupo de redacção do CHMP, tendo em consideração a vasta experiência clínica, e apesar dos dados limitados, o CHMP considerou que o Tazocin abrange a maioria dos organismos responsáveis por PAV, PAAH e PAC grave. O CHMP adoptou a seguinte indicação harmonizada:

"Pneumonia grave, incluindo pneumonia adquirida em ambiente hospitalar e pneumonia associada a ventilador"

2. Infecções das vias urinárias

O CHMP avaliou os dados submetidos e notou que a maioria dos Estados-Membros refere as infecções das vias urinárias (IVU) como uma indicação, e que nalguns RCM a indicação se encontra limitada a IVU complicadas. Com base nos numerosos estudos clínicos, nas propriedades farmacocinéticas do Tazocin e no seu espectro antibacteriano, a eficácia do medicamento encontra-se estabelecida nesta indicação, mas o CHMP notou também que as IVU não complicadas são uma infecção muito frequente e que, de acordo com os documentos de orientação internacionais, existem várias opções de tratamento recomendadas que, regra geral, não incluem o Tazocin. Tal como já foi referido, a piperacilina-tazobactam deve ser reservada para situações em que seja realmente necessário um agente de largo espectro, i.e. não deve ser utilizada no tratamento de infecções que não sejam graves. Por conseguinte, o CHMP considerou que o Tazocin não é apropriado para o tratamento de rotina de infecções não complicadas das vias urinárias. Em vez disso, foi proposta a indicação mais restrita de IVU complicadas e pielonefrite, em linha com outros medicamentos recentemente harmonizados e também em conformidade com a prática clínica. Na sequência de discussões com o grupo de redacção do CHMP, e com base nos dados totais disponíveis, o CHMP decidiu restringir a indicação, tendo adoptado a seguinte indicação:

"Infecções complicadas das vias urinárias (incluindo pielonefrite)"

3. Infecções gastrointestinais, biliares e abdominais

O CHMP avaliou os dados submetidos e notou que todos os Estados-Membros envolvidos incluem a indicação infecções intra-abdominais, apesar de a redacção exacta ser diversa. O CHMP reviu a proposta do titular da AIM de modo a alinhá-la com as normas orientadoras actuais e considerou que as evidências disponíveis apoiam suficientemente a utilização de Tazocin 4,5 g de 8 em 8 horas para esta indicação. Na sequência de discussões com o grupo de redacção do CHMP, e com base nos dados totais disponíveis, o CHMP decidiu restringir a indicação, tendo adoptado a seguinte indicação:

"Infecções intra-abdominais complicadas"

4. Infecções da pele e dos tecidos moles

O CHMP avaliou os dados submetidos, mas notou que os estudos comparativos foram todos realizados com o regime inicialmente aprovado nos EUA de 3,375 g de 6 em 6 horas. O CHMP considerou que os estudos sugerem que o Tazocin é eficaz no tratamento de infecções complicadas da pele e dos tecidos moles, tendo considerado que a segurança e eficácia no tratamento de infecções da pele e dos tecidos moles se encontra bem justificada por numerosos estudos clínicos, normas orientadoras relativas ao tratamento elaboradas por sociedades científicas e pela experiência da prática clínica. No entanto, a redacção proposta pelo titular da AIM não estava de acordo com a terminologia europeia comum, nem com a redacção utilizada em vários procedimentos recentemente finalizados relativos a medicamentos genéricos. Na sequência de discussões com o grupo de redacção do CHMP, e com base nos dados totais disponíveis, o CHMP decidiu restringir a indicação, tendo adoptado a seguinte indicação:

"Infecções complicadas da pele e dos tecidos moles (incluindo infecções do pé diabético)"

5. Infecções em doentes neutropénicos

O CHMP tomou nota dos dados apresentados. Na sequência de discussões com o grupo de redacção do CHMP, e com base nos dados totais disponíveis, o CHMP decidiu reformular a indicação, tendo adoptado a seguinte indicação:

“O Tazocin pode ser utilizado na gestão de casos de doentes neutropénicos com febre que se suspeite dever-se a infecção bacteriana”

6. Septicemia, bacteriemia

O CHMP tomou nota dos dados submetidos e reconheceu que vários estudos demonstraram a segurança e eficácia do Tazocin na gestão de doentes com septicemia e que, nestas situações, os agentes de largo espectro tais como a piperacilina-tazobactam são amplamente utilizados na prática clínica. O CHMP notou que a evidência de apoio é principalmente derivada de estudos de neutropenia febril e que apenas cerca de um quarto dos doentes do conjunto dos vários ensaios apresentavam “bacteriemia”. Observou-se que a piperacilina-tazobactam tinha uma eficácia semelhante ao medicamento de comparação utilizado nos estudos, e que todos os casos de “bacteriemia” ocorriam em doentes com uma ou mais das outras indicações. A análise dos dados agregados dos estudos incluiu doentes com culturas de sangue positivas. No entanto, nenhum dos estudos tinha definido prospectivamente estes doentes e, por conseguinte, é bastante provável que a maioria destes doentes não satisfizesse os critérios de sepsia. No entanto, tendo em consideração a opinião do grupo de redacção do CHMP, apesar dos dados muito limitados existentes para esta indicação e reconhecendo as dificuldades da condução de uma análise retrospectiva, o CHMP considerou que a piperacilina-tazobactam apresenta uma actividade antibacteriana de largo espectro sendo, por conseguinte, uma opção adequada para o tratamento de bacteriemia. O CHMP adoptou a seguinte indicação harmonizada:

“Tratamento de doentes com bacteriemia que ocorra em associação com qualquer das infecções acima indicadas ou cuja ocorrência se suspeite estar associada a qualquer uma dessas infecções”.

7. Infecções ginecológicas, incluindo endometrite pós-parto e doença inflamatória pélvica

O CHMP tomou nota dos dados submetidos mas considerou que estes eram inadequados para apoiar a indicação alargada reivindicada ou qualquer versão qualificada desta indicação. Por conseguinte, o CHMP eliminou a indicação.

8. Infecções ósseas e articulares

O CHMP tomou nota dos dados submetidos e do facto de a indicação infecções ósseas e articulares se encontrar aprovada em cerca de metade dos Estados-Membros da UE. No entanto, o único estudo que apoiava o pedido inicial na Europa para o Tazocin, para a indicação infecções ósseas e articulares, foi um estudo aberto e não comparativo, não tendo sido fornecidos dados adicionais de qualquer estudo comparativo. Foram fornecidos os resultados de três estudos abertos de dose única para caracterizar a penetração de piperacilina-tazobactam nos tecidos. Porém, estes dados isolados não eram suficientes para justificar a indicação reivindicada. Apesar de os dados farmacocinéticos sugerirem que as concentrações de piperacilina e tazobactam no tecido ósseo e sinovial são suficientes para tratar a maior parte das infecções causadas por organismos susceptíveis, a documentação clínica disponível foi considerada demasiado limitada e insuficiente para justificar uma indicação no tratamento de infecções ósseas e articulares. Por conseguinte, o CHMP eliminou a indicação.

9. Recém-nascidos e crianças

O CHMP tomou nota dos dados submetidos e considerou que os dados relativos a adultos eram considerados relevantes e que a informação farmacocinética pode ser utilizada para extrapolar a eficácia para a população pediátrica. Uma vez que os dados clínicos em crianças são muito escassos e terão principalmente de ser derivados por extrapolação da população adulta, a aceitação das indicações nesta população será influenciada pelas indicações aceites para a população adulta. Face aos dados submetidos e à experiência clínica no que respeita à segurança e eficácia de piperacilina-tazobactam em crianças neutropénicas e não neutropénicas, o CHMP considerou que se justificava a inclusão de indicações pediátricas relativas a crianças neutropénicas. Existe uma vasta experiência clínica a nível do tratamento de adultos neutropénicos e crianças com idade superior a 2 anos com febre que se suspeita ser devida a infecções bacterianas, frequentemente em associação com um aminoglicósido; a segurança de piperacilina-tazobactam encontra-se bem documentada em doentes imunocompetentes. Da mesma forma, os dados clínicos e farmacocinéticos de estudos comparativos em adultos e crianças, bem como a ampla experiência clínica em crianças com idade superior a 2 anos, suportam a segurança e eficácia no tratamento de infecções intra-abdominais em doentes pediátricos. O CHMP reviu a redacção da indicação para reflectir a população estudada no estudo fundamental e a prática corrente, de modo a alinhá-la com a indicação em adultos. Em conclusão, o CHMP adoptou as seguintes indicações harmonizadas:

*“Crianças com 2 a 12 anos de idade
- Infecções intra-abdominais complicadas*

O Tazocin pode ser utilizado na gestão de casos de crianças neutropénicas com febre que se suspeite dever-se a uma infecção bacteriana"

Secção 4.2 Posologia e modo de administração

No que se refere ao modo de administração, o CHMP recomendou a perfusão intravenosa durante 30 minutos, com base na relação entre a eficácia e o tempo durante o qual a concentração sanguínea do fármaco livre (não ligado) excede a concentração inibitória mínima do organismo ($T > CIM$). As infecções causadas por bactérias com valores de CIM mais elevados requerem uma dosagem mais frequente, enquanto as bactérias mais sensíveis podem ser tratadas adequadamente com dosagens menos frequentes. Em relação a doentes adultos e adolescentes (> 12 anos de idade), a dosagem depende da gravidade, da localização da infecção e da indicação. O CHMP concordou com uma dosagem de 4 g de piperacilina/0,5 g de tazobactam de 6 em 6 a 8 em 8 horas. O CHMP implementou igualmente uma apresentação das doses em forma de quadro. O CHMP concordou ainda que o ajuste da dose não é necessário em doentes com insuficiência hepática. Em relação a crianças com idades compreendidas entre 2-12 anos com uma função renal normal, o CHMP concordou com uma dosagem de 80/10 mg/kg de 6 em 6 horas no caso de crianças neutropénicas e 100/12,5 mg/kg de 8 em 8 horas no caso de infecções intra-abdominais complicadas. O CHMP concordou com uma afirmação de que a duração habitual do tratamento para a maioria das indicações é da ordem dos 5-14 dias, mas que a duração do tratamento deve basear-se na gravidade da infecção, no(s) agente(s) patogénico(s) envolvidos e no progresso clínico e bacteriológico do doente. Em conclusão, o CHMP adoptou uma redacção harmonizada para a Secção 4.2.

Secção 4.3 – Contra-indicações

Foi incluída informação sobre a hipersensibilidade às substâncias activas ou a qualquer dos componentes do medicamento e a hipersensibilidade específica à classe dos antibióticos β -lactâmicos e inibidores da β -lactamase, tendo o titular da AIM proposto uma redacção harmonizada em linha com a sua Folha de Dados Nuclear actual. O CHMP adoptou uma redacção harmonizada para a Secção 4.3.

Secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização

A proposta do titular da AIM encontrava-se em linha com a sua Folha de Dados Nuclear. O CHMP concordou com a proposta do titular da AIM, mas implementou algumas adições, em particular a introdução de uma precaução relativa à utilização em doentes sem reacção de hipersensibilidade grave a antibióticos β -lactâmicos que não a penicilina, mas que possam ter apresentado reacções não graves e uma advertência suplementar relativa a colite pseudomembranosa. Foi incluída uma afirmação relativa ao aparecimento de organismos resistentes. O CHMP adoptou uma redacção harmonizada para a Secção 4.4.

Secção 4.5 – Interações medicamentosas e outras formas de interacção

O titular da AIM referiu as seguintes interações: relaxantes musculares não despolarizantes, anticoagulantes orais, metotrexato, probenecida, aminoglicósidos e vancomicina, tendo fornecido um resumo das divergências entre as redacções aprovadas a nível nacional para a Secção 4.5. O titular da AIM propôs uma Secção 4.5 harmonizada, em linha com a sua Folha de Dados Nuclear. O CHMP concordou com a informação disponível sobre os estudos de interacção, tendo adoptado uma redacção harmonizada para a Secção 4.5.

Secção 4.6 – Fertilidade, gravidez e aleitamento

O titular da AIM afirmou que o conteúdo da Secção "4.6 Gravidez e aleitamento" era igual em todos os países, apesar de a redacção utilizada ser ligeiramente diferente. O titular da AIM apresentou uma proposta de redacção, em linha com a sua Folha de Dados Nuclear. O CHMP considerou que a justificação fornecida pelo titular da AIM era aceitável, mas incluiu uma referência a estudos animais que revelam toxicidade para o desenvolvimento. O CHMP adoptou uma redacção harmonizada para a Secção 4.6.

Secção 4.7 – Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O titular da AIM propôs uma redacção em linha com a sua Folha de Dados Nuclear. O CHMP adoptou uma redacção harmonizada revista para a Secção 4.7.

Secção 4.8 – Efeitos indesejáveis

No que respeita à Secção 4.8, o titular da AIM não notou diferenças importantes entre os RCM aprovados a nível nacional. Vários Estados-Membros utilizavam redacções desactualizadas das Classes de Sistemas de Órgãos (CSO) e, em alguns casos, as reacções adversas ao medicamento (RAM) encontravam-se referidas com frequências diferentes. O titular da AIM forneceu um resumo das divergências existentes a nível das redacções aprovadas a nível nacional, tendo proposto uma redacção harmonizada para esta secção, actualizada de acordo com a terminologia MedDRA actual. Em todos os países, a secção 4.8 está em conformidade com a Folha de Dados Nuclear do titular da AIM. O CHMP considerou que as justificações fornecidas pelo titular da AIM para a redacção proposta eram aceitáveis e adoptou uma redacção harmonizada para a Secção 4.8.

Secção 4.9 – Sobredosagem

O titular da AIM notou e forneceu um resumo das diferenças existentes a nível da redacção actualmente aprovada para a Secção 4.9, tendo proposto uma redacção harmonizada em linha com a sua Folha de Dados Nuclear. O CHMP considerou que as justificações fornecidas pelo titular da AIM eram aceitáveis, mas adicionou uma frase sobre a interrupção do tratamento em caso de sobredosagem e a inexistência de um antídoto. Em conclusão, o CHMP adoptou uma redacção harmonizada para a Secção 4.9.

Secção 5.1 – Propriedades farmacodinâmicas

O titular da AIM afirmou que toda a informação requerida se encontra presente em todos os países, mas que as redacções diferem a nível do pormenor com que foram elaboradas. Todos os Estados-Membros utilizam as mesmas concentrações inibitórias mínimas (CIM) baseadas nos limites estabelecidos pelo Reino Unido. Porém, devido às aprovações nacionais e às datas de aprovação diferentes, existem divergências menores na apresentação dos dados. Também o resumo/listagem de organismos susceptíveis apresentam ligeiras variações. O titular da AIM forneceu apenas dados *in vitro* para apoiar esta secção, e identificou os agentes patogénicos contra os quais a eficácia clínica foi demonstrada em ensaios clínicos. O CHMP solicitou uma alteração completa da redacção desta secção, em conformidade estrita com a norma orientadora actual (Nota de orientação sobre a avaliação de medicamentos indicados para o tratamento de infecções bacterianas - CPMP/EWP/558/95 rev 1 - NfG on evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections) e sem uma listagem excessiva de espécies. A lista resultante apresentava apenas os limites de CIM estabelecidos pelo EUCAST, e apenas as espécies relevantes para a indicação aprovada. O titular da AIM reviu o quadro de espécies habitualmente susceptíveis. O CHMP concordou com a proposta revista e adoptou uma redacção harmonizada para a Secção 5.1.

Secção 5.2 – Propriedades farmacocinéticas

O titular da AIM afirmou que, apesar de toda a informação requerida se encontrar presente em todos os Estados-Membros, as suas redacções diferem a nível do pormenor com que foram elaboradas. O titular da AIM propôs uma redacção em linha com a sua Folha de Dados Nuclear e os dados de apoio fornecidos. Foi adoptada uma redacção harmonizada para a Secção 5.2.

Secção 5.3 – Dados de segurança pré-clínica

O titular da AIM afirmou que, apesar da informação requerida se encontrar presente em todos os Estados-Membros, as suas redacções diferem a nível do pormenor com que foram elaboradas. O titular da AIM propôs uma redacção harmonizada, em linha com a sua Folha de Dados Nuclear. O CHMP incluiu apenas a informação pré-clínica relevante para os prescritores e também os conhecimentos actuais sobre a toxicidade reprodutiva do medicamento, em linha com o texto aprovado em procedimentos recentes da UE relativos a genéricos de piperacilina-tazobactam, e incluindo um resumo dos dados publicados sobre os testes de toxicidade reprodutiva da piperacilina e tazobactam. O titular da AIM concordou e o CHMP adoptou uma redacção harmonizada para a Secção 5.3.

Secção 6 – INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

O CHMP concordou com as propostas do titular da AIM e adoptou uma redacção harmonizada para a Secção 6.1 – Lista dos excipientes, Secção 6.2 Incompatibilidades, Secção 6.3 Prazo de validade, Secção 6.4 – Precauções especiais de conservação, Secção 6.5 – Natureza e conteúdo do recipiente e Secção 6.6 – Precauções especiais de eliminação e manuseamento.

Módulo 3

O titular da AIM forneceu um documento de “Resumo de divergências do CMC” em que se descrevem as alterações implementadas em todos os dossiês nacionais existentes. Em relação a cada um dos três fabricantes das substâncias activas (os dois fabricantes distintos da piperacilina e o fabricante de tazobactam), o titular da AIM apresentou e discutiu a informação geral, o fabrico, o controlo da substância activa, o padrão ou os materiais de referência, o sistema de fecho do recipiente e a estabilidade. Relativamente ao medicamento, o titular da AIM apresentou e discutiu a descrição e composição do medicamento, o desenvolvimento farmacêutico, o fabrico, o controlo dos excipientes, o controlo das substâncias activas, o padrão de referência, o sistema de fecho do recipiente e a estabilidade. Na sequência de várias clarificações, a proposta do titular da AIM foi aceite, tendo o CHMP adoptado um Módulo 3 harmonizado. O Módulo 2 (QOS) foi também actualizado em linha com o Módulo 3.

Fundamentos para a alteração do resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo

Considerando que

- o âmbito da consulta foi a harmonização do resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo,
- o resumo das características do medicamento, a rotulagem e o folheto informativo propostos pelos titulares da autorização de introdução no mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité,

o CHMP recomendou a alteração das autorizações de introdução no mercado para as quais o resumo das características do medicamento, a rotulagem e o folheto informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Tazocin e nomes associados (ver Anexo I).

ANEXO III

Resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo

Nota: Os presentes textos de RCM, Rotulagem e Folheto Informativo correspondem à versão válida à data da Decisão da Comissão.

Após Decisão da Comissão, as Autoridades Competentes dos Estados-Membros, em parceria com o Estado-Membro de Referência, irão proceder à actualização da informação, se necessário. Deste modo, os textos de RCM, Rotulagem e Folheto Informativo poderão não corresponder aos textos actualmente aprovados.

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tazocin e denominações associadas (ver Anexo I) 2 g/0,25 g pó para solução para perfusão

Tazocin e denominações associadas (ver Anexo I) 4 g/0,5 g pó para solução para perfusão

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injectáveis contém piperacilina (sob a forma de sal sódico) equivalente a 2 g e tazobactam (sob a forma de sal sódico) equivalente a 0,25 g.

Cada frasco para injectáveis de Tazocin 2 g/0,25 g contém 5,58 mmol (128 mg) de sódio.

Cada frasco para injectáveis contém piperacilina (sob a forma de sal sódico) equivalente a 4 g e tazobactam (sob a forma de sal sódico) equivalente a 0,5 g.

Cada frasco para injectáveis de Tazocin 4 g/0,5 g contém 11,16 mmol (256 mg) de sódio.

Excipientes:

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução para perfusão.

Pó branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tazocin é indicado para o tratamento das seguintes infecções em adultos e crianças com idade superior a 2 anos de idade (ver secções 4.2 e 5.1):

Adultos e adolescentes

- Pneumonia grave incluindo pneumonia nosocomial e pneumonia associada ao ventilador
- Infecções complicadas das vias urinárias (incluindo pielonefrite)
- Infecções intra-abdominais complicadas
- Infecções complicadas da pele e dos tecidos moles (incluindo infecções do pé diabético)

Tratamento de doentes com bacteriemia associada, ou que se suspeita que possa estar associada, a qualquer uma das infecções acima mencionadas.

Tazocin pode ser utilizado no tratamento de doentes neutrópicos com febre que se suspeita ser causada por uma infecção bacteriana.

Crianças entre os 2 e 12 anos de idade

- Infecções intra-abdominais complicadas

Tazocin pode ser utilizado no tratamento de crianças neutropénicas com febre que se suspeita ser causada por uma infecção bacteriana.

Deve ter-se em consideração a orientação oficial sobre a utilização apropriada de antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose e a frequência de administração de Tazocin dependem da gravidade e da localização da infecção e dos agentes patogénicos suspeitos.

Doentes adultos e adolescentes

Infecções

A dose habitual é de 4 g de piperacilina/0,5 g de tazobactam, administrada de 8 em 8 horas.

Na pneumonia nosocomial e infecções bacterianas em doentes neutropénicos, a dose recomendada é de 4 g de piperacilina/0,5 g de tazobactam, administrada de 6 em 6 horas. Esta posologia também pode ser aplicada para tratar doentes com outras infecções indicadas, quando estas são particularmente graves.

A tabela seguinte resume a frequência do tratamento e a dose recomendada para doentes adultos e adolescentes por indicação ou patologia:

Frequência do tratamento	Tazocin 4 g/0,5 g
Intervalos de 6 horas	Pneumonia grave
	Adultos neutropénicos com febre que se suspeita ser causada por uma infecção bacteriana
Intervalos de 8 horas	Infecções complicadas das vias urinárias (incluindo pielonefrite)
	Infecções intra-abdominais complicadas
	Infecções da pele e dos tecidos moles (incluindo infecções do pé diabético)

Compromisso renal

A dose intravenosa deve ser ajustada em função do grau de compromisso renal como se indica a seguir (cada doente deve ser monitorizado regularmente para detecção de sinais de toxicidade causada pela substância; a dose do medicamento e o intervalo entre doses devem ser ajustados de acordo):

Depuração da creatinina (ml/min)	Tazocin (dose recomendada)
> 40	Não são necessários ajustes posológicos
20-40	Dose máxima sugerida: 4 g/0,5 g em intervalos de 8 horas
< 20	Dose máxima sugerida: 4 g/0,5 g em intervalos de 12 horas

No caso de doentes submetidos a hemodiálise, deve administrar-se uma dose adicional de 2 g/0,25 g de piperacilina/tazobactam após cada sessão de diálise, uma vez que a hemodiálise remove 30% a 50% de piperacilina em 4 horas.

Afecção hepática

Não são necessários ajustes posológicos (ver secção 5.2).

Dose em doentes idosos

Não são necessários ajustes posológicos em doentes idosos com função renal normal ou com valores da depuração da creatinina superiores a 40 ml/min.

População pediátrica (2-12 anos de idade)

Infecções

A tabela seguinte resume a frequência do tratamento e a dose em função do peso corporal para doentes pediátricos com 2-12 anos de idade, por indicação ou patologia:

Dose em função do peso e frequência do tratamento	Indicação/patologia
80 mg de piperacilina/10 mg de tazobactam por kg de peso corporal / em intervalos de 6 horas	Crianças neutropénicas com febre que se suspeita ser causada por infecções bacterianas*
100 mg de piperacilina/12,5 mg de tazobactam por kg de peso corporal / em intervalos de 8 horas	Infecções intra-abdominais complicadas*

* Não exceder o máximo de 4 g/0,5 g por dose durante 30 minutos.

Compromisso renal

A dose intravenosa deve ser ajustada em função do grau do compromisso renal como se indica a seguir (cada doente deve ser monitorizado regularmente para detecção de sinais de toxicidade causada pela substância; a dose do medicamento e o intervalo entre doses devem ser ajustados de acordo):

Depuração da creatinina (ml/min)	Tazocin (dose recomendada)
> 50	Não são necessários ajustes posológicos
≤ 50	70 mg de piperacilina/8,75 mg de tazobactam/kg em intervalos de 8 horas

Em crianças submetidas a hemodiálise, deve administrar-se uma dose adicional de 40 mg de piperacilina/5 mg de tazobactam/kg após cada sessão de diálise.

Utilização em crianças com menos de 2 anos

A segurança e a eficácia de Tazocin em crianças com menos de 2 anos de idade não foram estabelecidas.

Não estão disponíveis dados de ensaios clínicos controlados.

Duração do tratamento

A duração habitual do tratamento para a maioria das indicações varia entre 5-14 dias, contudo, a duração do tratamento deve ser orientada pela gravidade da infecção, o(s) agente(s) patogénico(s) e pelo progresso clínico e bacteriológico do doente.

Via de administração

Tazocin 2 g/0,25 g deve ser administrado por perfusão intravenosa (durante 30 minutos).

Tazocin 4 g/0,5 g deve ser administrado por perfusão intravenosa (durante 30 minutos).

Instruções de reconstituição, ver secção 6.6.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade às substâncias activas, a qualquer outro antibacteriano da classe das penicilinas ou a qualquer dos excipientes.

Antecedentes de reacção alérgica grave aguda a qualquer outra substância activa beta-lactâmica (ex., cefalosporina, monobactam ou carbapenem).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A escolha de piperacilina/tazobactam para tratar cada doente em particular deverá ter em consideração se é adequada a utilização de uma penicilina semi-sintética de largo espectro, com base em factores tais como a gravidade da infecção e a prevalência da resistência a outros antibacterianos adequados.

Antes de se iniciar a terapêutica com Tazocin, deve inquirir-se cuidadosamente sobre reacções prévias de hipersensibilidade às penicilinas, a outros beta-lactâmicos (ex., cefalosporina, monobactam ou carbapenem) e a outros alergenicos. Foram notificadas reacções de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais (anafilácticas/anafilactóides [incluindo choque]) em doentes submetidos a uma terapêutica com penicilinas, incluindo piperacilina/tazobactam. Estas reacções têm maior probabilidade de ocorrerem em pessoas com antecedentes de sensibilidade a vários alergenicos. As reacções de hipersensibilidade graves exigem a suspensão do antibiótico, podendo ser necessária a administração de epinefrina e de outras medidas de emergência.

A colite pseudomembranosa induzida por antibióticos pode manifestar-se por diarreia grave e persistente, que pode pôr a vida em risco. O aparecimento de sintomas de colite pseudomembranosa podem ocorrer durante ou após o tratamento antibacteriano. Nestes casos, Tazocin deve ser suspenso.

A terapêutica com Tazocin pode provocar o aparecimento de microrganismos resistentes que podem causar superinfecções.

Ocorreram manifestações hemorrágicas em alguns doentes medicados com antibióticos beta-lactâmicos. Estas reacções foram algumas vezes associadas a anomalias das provas de coagulação, como por exemplo tempo de coagulação, agregação plaquetária e tempo de protrombina, sendo mais provável que ocorram em doentes com compromisso renal. Se ocorrerem manifestações hemorrágicas, o antibiótico deve ser suspenso e instituída terapêutica apropriada.

Podem ocorrer leucopenia e neutropenia, especialmente durante a terapêutica prolongada; por este motivo, deve ser efectuada a avaliação periódica da função hematopoiética.

Tal como acontece com o tratamento com outras penicilinas, podem ocorrer complicações neurológicas na forma de convulsões quando são administradas doses elevadas, especialmente em doentes com alteração da função renal.

Cada frasco para injectáveis de Tazocin 2 g/0,25 g contém 5,58 mmol (128 mg) de sódio e Tazocin 4 g/0,5 g contém 11,16 mmol (256 mg) de sódio. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

Pode ocorrer hipocaliemia em doentes com baixas reservas de potássio quer em doentes tratados concomitantemente com medicamentos que podem diminuir os níveis de potássio; nestes doentes pode ser aconselhável efectuar a determinação periódica dos electrólitos.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Relaxantes musculares não despolarizantes

A piperacilina, quando utilizada concomitantemente com o vecurónio, tem sido relacionada com o prolongamento do bloqueio neuromuscular produzido pelo vecurónio. Devido à semelhança dos seus mecanismos de acção, é de esperar que o bloqueio neuromuscular produzido por qualquer um dos relaxantes musculares não despolarizantes seja prolongado na presença da piperacilina.

Anticoagulantes orais

Durante a administração simultânea de heparina, anticoagulantes orais e outros fármacos que podem afectar o sistema de coagulação sanguínea incluindo a função trombocitária, devem realizar-se com mais frequência as provas de coagulação apropriadas e proceder-se à sua monitorização regular.

Metotrexato

A piperacilina pode diminuir a excreção de metotrexato; por conseguinte, os níveis séricos de metotrexato devem ser monitorizados em doentes para evitar a sua toxicidade.

Probenecida

Tal como acontece com outras penicilinas, a administração simultânea de probenecida com a associação de piperacilina/tazobactam produziu uma semi-vida mais longa e uma depuração renal inferior, tanto da piperacilina como do tazobactam. No entanto, as concentrações plasmáticas máximas das duas substâncias não são afectadas.

Aminoglicosidos

A piperacilina isolada ou associada ao tazobactam não alterou significativamente a farmacocinética da tobramicina em indivíduos com função renal normal e com compromisso renal ligeiro ou moderado. A farmacocinética da piperacilina, do tazobactam e do metabolito M1 também não foi significativamente alterada pela administração de tobramicina.

A inactivação da tobramicina e da gentamicina pela piperacilina foi demonstrada em doentes com compromisso renal grave.

Ver secções 6.2 e 6.6 para informações relacionadas com a administração de piperacilina/tazobactam com aminoglicosidos.

Vancomicina

Não se observaram interações farmacocinéticas entre a associação piperacilina/tazobactam e a vancomicina.

Efeitos nos testes laboratoriais

Os métodos não enzimáticos de determinação da glucose urinária podem produzir resultados falso positivos, à semelhança de outras penicilinas. Portanto, é necessária a determinação enzimática da glucose urinária durante a terapêutica com Tazocin.

Vários métodos de determinação química das proteínas urinárias podem produzir resultados falso positivos. A determinação de proteínas com tiras reactivas não é afectada.

O teste directo de Coombs pode ser positivo.

Os ensaios de *Platelia Aspergillus* EIA da Bio-Rad Laboratories podem produzir resultados falso positivos em doentes tratados com Tazocin. Foram notificadas reacções cruzadas com polissacáridos e polifuranoses não relacionadas com *Aspergillus* e o teste imunoenzimático de *Platelia Aspergillus* EIA da Bio-Rad Laboratories.

Os resultados positivos com os ensaios acima mencionados em doentes tratados com Tazocin devem ser confirmados por outros métodos de diagnóstico.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os dados sobre a utilização de Tazocin em mulheres grávidas são limitados ou inexistentes.

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva mas não revelaram teratogenicidade em doses tóxicas maternas (ver secção 5.3).

A piperacilina e o tazobactam atravessam a placenta. A associação piperacilina/tazobactam só deve ser utilizada durante a gravidez, se claramente indicado, ou seja, se os benefícios esperados compensarem os possíveis riscos para a grávida e para o feto.

Amamentação

A piperacilina é excretada em baixas concentrações no leite humano; as concentrações de tazobactam no leite humano não foram estudadas. As mulheres que estão a amamentar devem ser tratadas apenas se o benefício esperado compensar os possíveis riscos para a mulher e para a criança.

Fertilidade

Um estudo de fertilidade em ratos não demonstrou efeito na fertilidade e acasalamento após administração intra-peritoneal de tazobactam ou da associação de piperacilina/tazobactam (ver secção 5.3)

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reacções adversas notificadas com mais frequência (ocorrendo em 1 a 10 doentes em cada 100) são diarreia, vómitos, náuseas e erupção cutânea.

As reacções adversas notificadas são indicadas na tabela seguinte organizada por classes de sistemas de órgãos e de acordo com a terminologia preferida do MedDRA. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classe de sistemas de órgãos	Frequentes ≥1/100 a <1/10	Pouco frequentes ≥1/1.000 a <1/100	Raros ≥1/10.000 a <1/1.000	Muito raros (< 1/10.000)
Infecções e infestações		superinfecção por Candida		
Doenças do sangue e do sistema linfático		leucopenia, neutropenia, trombocitopenia	anemia, anemia hemolítica, púrpura, epistaxis, tempo de hemorragia aumentado, eosinofilia	agranulocitose, pancitopenia, tempo de tromboplastina parcial activada aumentado, tempo de protrombina aumentado, teste directo de Coombs positivo, trombocitose
Doenças do sistema imunitário		hipersensibilidade	reação anafiláctica/ anafilactóide (incluindo choque)	
Doenças do metabolismo e da nutrição				hipocaliemia, hipoglicemia, hipoalbuminemia, hipoproteinemia total
Doenças do sistema nervoso		cefaleias, insónia		
Vasculopatias		hipotensão, tromboflebite, flebite	rubor	
Doenças gastrointestinais	diarreia, vômitos, náuseas	icterícia, estomatite, obstipação, dispepsia	colite pseudo-membranosa, dor abdominal	
Afecções hepatobiliares		alanina-aminotransferase aumentada, aspartato-aminotransferase aumentada	hepatite, bilirrubina sanguínea aumentada, fosfatase alcalina sanguínea aumentada, gama-glutamil-transferase aumentada	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	erupção cutânea, incluindo exantema maculopapular	urticária, prurido	eritema multiforme, dermatite bolhosa, erupção cutânea	necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson,

Classe de sistemas de órgãos	Frequentes ≥1/100 a <1/10	Pouco frequentes ≥1/1.000 a <1/100	Raros ≥1/10.000 a <1/1.000	Muito raros (< 1/10.000)
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			artralgia, mialgia	
Doenças renais e urinárias		creatinina sanguínea aumentada	compromisso renal, nefrite tubulointersticial	uremia aumentada
Perturbações gerais e alterações no local de administração		pirexia, reacção no local de injeção	arrepios	

A terapêutica com piperacilina foi associada a um aumento da incidência de febre e erupção cutânea em doentes com fibrose quística.

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Foram notificados casos pós-comercialização de sobredosagem com a associação de piperacilina/tazobactam. A maior parte dos acontecimentos manifestados, incluindo náuseas, vômitos e diarreia, também foram notificados com a dose habitual recomendada. Os doentes podem apresentar excitabilidade neuromuscular ou convulsões se forem administradas doses mais elevadas do que as recomendadas por via intravenosa (particularmente em doentes com compromisso renal).

Tratamento

No caso de uma sobredosagem, a associação de piperacilina/tazobactam deve ser suspensa. Não se conhece um antídoto específico.

Deve ser efectuado um tratamento de suporte e sintomático de acordo com o estado clínico do doente.

As concentrações séricas excessivas de piperacilina ou de tazobactam podem ser reduzidas por hemodiálise (ver secção 4.4).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antibacterianos, Associações de penicilinas com inibidores das lactamases beta; código ATC: J01C R05

Mecanismo de acção

A piperacilina, uma penicilina semi-sintética de largo espectro, exerce uma actividade bactericida por inibição da síntese do septo e da parede celular.

O tazobactam, um beta-lactâmico estruturalmente relacionado com as penicilinas, é um inibidor de muitas beta-lactamases, que causam geralmente resistência às penicilinas e às cefalosporinas, mas não inibe as

enzimas da AmpC ou as metalo-beta-lactamases. O tazobactam aumenta o espectro antibiótico da piperacilina de modo a incluir muitas bactérias produtoras de beta-lactamases que adquiriram resistência apenas à piperacilina.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

O tempo em que permanece acima da concentração inibitória mínima ($T > CIM$) é considerado o factor farmacodinâmico determinante mais importante da eficácia da piperacilina.

Mecanismo de resistência

Os dois principais mecanismos de resistência à piperacilina/tazobactam são:

- Inativação do componente piperacilina pelas beta-lactamases que não são inibidas pelo tazobactam: beta-lactamases das classes molecular B, C e D. Além disso, o tazobactam não confere protecção contra beta-lactamases de espectro alargado (ESBLs - *extended-spectrum beta-lactamases*) nos grupos enzimáticos das classes moleculares A e D.
- Alteração das proteínas de ligação às penicilinas que resulta na diminuição da afinidade da piperacilina para o alvo molecular nas bactérias.

Além disso, as alterações da permeabilidade da membrana bacteriana, assim como a expressão de bombas de efluxo de vários fármacos, podem causar ou contribuir para a resistência bacteriana à piperacilina/tazobactam, especialmente em bactérias Gram-negativas.

Concentrações críticas de sensibilidade

Concentrações críticas de sensibilidade das CIM clínicas de acordo com o EUCAST da Piperacilina/Tazobactam (2009-12-02, v 1). Para Testes de Sensibilidade, utiliza-se a concentração fixa de tazobactam de 4 mg/l

Agente patogénico	Concentrações críticas de sensibilidade relacionadas com a espécie ($S \leq R >$)
Enterobacteriaceas	8/16
Pseudomonas	16/16
Anaeróbios Gram-negativos e Gram-positivos	8/16
Concentrações críticas de sensibilidade não relacionadas com a espécie	4/16

A sensibilidade de estreptococos é deduzida com base na sensibilidade à penicilina.

A sensibilidade de estafilococos é deduzida com base na sensibilidade à oxacilina.

Sensibilidade

A prevalência de resistência adquirida pode variar geograficamente e temporalmente para espécies seleccionadas, sendo conveniente a existência de informação local sobre resistências, especialmente no tratamento de infecções graves. Se necessário, deve obter-se aconselhamento especializado quando a prevalência local da resistência é tal que a utilidade do medicamento, em pelo menos alguns tipos de infecção, é questionável.

Grupos de espécies relevantes de acordo com a sensibilidade à piperacilina/tazobactam
ESPÉCIES FREQUENTEMENTE SENSÍVEIS
<u>Microrganismos aeróbios Gram-positivos</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , sensível à meticilina ^f <i>Staphylococcus</i> spp, <i>coagulase negativos</i> , sensível à meticilina <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococos do Grupo B</i>
<u>Microrganismos aeróbios Gram-negativos</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenza</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Microrganismos anaeróbios Gram-positivos</u> <i>Clostridium</i> spp <i>Eubacterium</i> spp <i>Peptostreptococcus</i> spp
<u>Microrganismos anaeróbios Gram-negativos</u> Grupo do <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium</i> spp <i>Porphyromonas</i> spp <i>Prevotella</i> spp
ESPÉCIES NAS QUAIS A RESISTÊNCIA ADQUIRIDA PODE CONSTITUIR UM PROBLEMA
<u>Microrganismos aeróbios Gram-positivos</u> <i>Enterococcus faecium</i> ^{s,+} <i>Streptococcus pneumonia</i> Grupo do <i>Streptococcus viridans</i> <u>Microrganismos aeróbios Gram-negativos</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ^s <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> spp <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumonia</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia</i> spp <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> spp
MICRORGANISMOS INERENTEMENTE RESISTENTES
<u>Microrganismos aeróbios Gram-positivos</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i> <u>Microrganismos aeróbios Gram-negativos</u> <i>Legionella</i> spp <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^{+,s}
<u>Outros microrganismos</u> <i>Chlamydia pneumonia</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i>

Grupos de espécies relevantes de acordo com a sensibilidade à piperacilina/tazobactam

[§] Espécies que apresentam uma sensibilidade natural intermédia.

⁺ Espécies em que foram observadas taxas de resistência elevadas (mais de 50%) em uma ou mais áreas/países/regiões da UE.

[£] Todos os estafilococos resistentes à meticilina são resistentes à piperacilina-tazobactam.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

As concentrações máximas de piperacilina e de tazobactam após administração de 4 g/0,5 g, durante 30 minutos por perfusão intravenosa, são respectivamente de 298 µg/ml e de 34 µg/ml.

Distribuição

Tanto a piperacilina como o tazobactam ligam-se às proteínas plasmáticas numa proporção aproximada de 30%. A ligação às proteínas da piperacilina ou do tazobactam não é afectada pela presença do outro composto. A ligação às proteínas do metabolito de tazobactam é insignificante.

A associação de piperacilina/tazobactam distribui-se amplamente pelos tecidos e fluidos do organismo, incluindo a mucosa intestinal, vesícula biliar, pulmões, bÍlis e osso. As concentrações tecidulares médias são geralmente 50% a 100% das concentrações plasmáticas. À semelhança das outras penicilinas, a distribuição no líquido cefalorraquidiano é baixa em indivíduos que não têm as meninges inflamadas.

Biotransformação

A piperacilina é metabolizada no metabolito desetil microbiologicamente activo, de menor importância. O tazobactam é metabolizado num único metabolito que se verificou ser microbiologicamente inactivo.

Eliminação

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

A piperacilina é excretada rapidamente sob a forma da substância inalterada, com 68% da dose administrada aparecendo na urina. O tazobactam e o seu metabolito são eliminados principalmente por excreção renal com 80% da dose administrada aparecendo na urina sob a forma de substância inalterada e o restante sob a forma do metabolito. A piperacilina, o tazobactam e o desacetil-piperacilina também são segregados na bÍlis.

Após administração de doses únicas e doses múltiplas da associação piperacilina/tazobactam a indivíduos saudáveis, a semi-vida plasmática da piperacilina e do tazobactam variou entre 0,7 e 1,2 horas e não foi afectada pela dose ou pela duração da perfusão. As semi-vidas de eliminação da piperacilina e do tazobactam aumentam com a diminuição da depuração renal.

Não existem alterações significativas da farmacocinética da piperacilina causadas pelo tazobactam. A piperacilina parece diminuir ligeiramente a depuração do tazobactam.

Populações especiais

As semi-vidas da piperacilina e do tazobactam aumentam respectivamente em cerca de 25% e 18%, em doentes com cirrose hepática em comparação com indivíduos saudáveis.

As semi-vidas da piperacilina e do tazobactam aumentam com a diminuição da depuração da creatinina. O aumento da semi-vida é, respectivamente, duas e quatro vezes superior para a piperacilina e para o

tazobactam quando a depuração da creatinina é inferior a 20 ml/min, em comparação com doentes com função renal normal.

A hemodiálise remove 30% a 50% de piperacilina/tazobactam, sendo removida mais 5% da dose de tazobactam sob a forma do metabolito de tazobactam. A diálise peritoneal remove aproximadamente 6% e 21% das doses de piperacilina e de tazobactam, respectivamente, sendo removida até 18% da dose de tazobactam sob a forma do seu metabolito.

População pediátrica

Numa análise farmacocinética populacional, a depuração calculada em doentes entre os 9 meses e os 12 anos de idade foi comparável à dos adultos, com um valor médio (EP) populacional de 5,64 (0,34) ml/min/kg. O cálculo da depuração da piperacilina é de 80% deste valor em doentes pediátricos com 2 a 9 meses de idade. O valor médio (EP) populacional do volume de distribuição da piperacilina é de 0,243 (0,011) l/kg e é independente da idade.

Doentes idosos

As semi-vidas médias da piperacilina e do tazobactam foram respectivamente 32% e 55% mais longas nos idosos em comparação com os indivíduos mais jovens. Esta diferença pode ser devida a alterações da depuração da creatinina, relacionadas com a idade.

Raça

Não se observaram diferenças na farmacocinética da piperacilina e do tazobactam entre voluntários saudáveis asiáticos (n=9) e caucasianos (n=9) que receberam doses únicas de 4 g/0,5 g.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida e genotoxicidade. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com piperacilina/tazobactam.

Um estudo de fertilidade e reprodução geral em ratos com administração intra-peritoneal de tazobactam ou associação de piperacilina/tazobactam mostrou uma diminuição do tamanho das ninhadas e um aumento do número de fetos com atrasos da ossificação e alterações das costelas, simultaneamente à toxicidade materna. A fertilidade da geração F1 e o desenvolvimento embrionário da geração F2 não sofreram alterações.

Estudos de teratogenicidade em ratos e ratinhos com administração intravenosa de tazobactam ou associação de piperacilina/tazobactam demonstrou ligeiras reduções no peso fetal dos ratos simultaneamente à toxicidade materna, mas não demonstrou efeitos teratogénicos.

Observaram-se alterações do desenvolvimento peri/pós-natal (diminuição dos pesos fetais, aumento da mortalidade das crias, aumento de nados-mortos) simultaneamente com toxicidade materna após administração intraperitoneal de tazobactam ou associação piperacilina/tazobactam no rato.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Edetato dissódico (EDTA)

Ácido cítrico mono-hidratado

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, excepto os mencionados na secção 6.6.

Sempre que Tazocin for utilizado simultaneamente com outro antibiótico (ex., aminoglicosidos), as substâncias devem ser administradas separadamente. A mistura de antibióticos beta-lactâmicos com um aminoglicosido, *in vitro*, pode resultar na inactivação substancial do aminoglicosido.

Tazocin não deve ser misturado com outros medicamentos numa seringa ou frasco de perfusão uma vez que a sua compatibilidade não se encontra estabelecida.

Devido à instabilidade química, Tazocin não deve ser utilizado com soluções que contêm apenas bicarbonato de sódio.

Tazocin não deve ser adicionado a produtos derivados do sangue ou a hidrolisados de albumina.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injectáveis não aberto: 2 anos

Solução reconstituída no frasco para injectáveis

A estabilidade física e química em uso foi demonstrada durante um período máximo de 24 horas a 25°C e durante 48 horas quando conservado no frigorífico a 2°C- 8°C, quando reconstituído com um dos solventes compatíveis para reconstituição (ver secção 6.6).

Solução de perfusão diluída

Após reconstituição, a estabilidade física e química em uso das soluções de perfusão diluídas foi demonstrada durante 24 horas a 25°C e durante 48 horas quando conservado no frigorífico a 2°C-8°C, quando reconstituído utilizando um dos solventes compatíveis para diluição posterior da solução reconstituída, nos volumes de diluição sugeridos (ver secção 6.6).

Do ponto de vista microbiológico, as soluções reconstituídas e diluídas devem ser imediatamente utilizadas. Se não for imediatamente utilizado, os períodos de conservação em uso e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ser superiores a 12 horas entre 2°C-8°C, a não ser que a reconstituição e a diluição tenham sido efectuadas em condições assépticas, controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Frascos para injectáveis não abertos: Não conservar acima de 25°C.

Condições de conservação do medicamento reconstituído e diluído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injectáveis de vidro Tipo I de 30 ml com uma rolha de borracha bromobutílica e cápsula destacável.

Frasco para injectáveis de vidro Tipo I de 70 ml com uma rolha de borracha bromobutílica e cápsula destacável.

Apresentações: 1, 5, 10, 12 ou 25 frascos para injectáveis por embalagem.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A reconstituição e a diluição devem ser efectuadas em condições assépticas. A solução deve ser inspeccionada visualmente para detecção de partículas e descoloração, antes da administração. A solução só deve ser utilizada se a solução estiver límpida e isenta de partículas.

Via intravenosa

Reconstitua cada frasco para injectáveis com o volume de solvente indicado na tabela seguinte, utilizando um dos solventes compatíveis para reconstituição. Agite até estar dissolvido. Quando agitado continuamente, a reconstituição ocorre geralmente ao fim de 5 a 10 minutos (ver abaixo as informações sobre o manuseamento).

Conteúdo do frasco para injectáveis	Volume de solvente* a ser adicionado ao frasco para injectáveis
2 g/0,25 g (2 g de piperacilina e 0,25 g de tazobactam)	10 ml
4 g/0,5 g (4 g de piperacilina e 0,5 g de tazobactam)	20 ml

* Solventes compatíveis para reconstituição:

- Solução de cloreto de sódio a 0,9% (9 mg/ml) para preparações injectáveis
- Água estéril para preparações injectáveis⁽¹⁾
- Glucose a 5%

⁽¹⁾ O volume máximo recomendado de água estéril para preparações injectáveis por dose é de 50 ml.

As soluções reconstituídas devem ser extraídas do frasco para injectáveis com uma seringa. Quando reconstituído de acordo com as instruções, o conteúdo do frasco para injectáveis extraído com uma seringa fornecerá a quantidade mencionada no rótulo de piperacilina e tazobactam.

As soluções reconstituídas podem ser diluídas posteriormente até perfazerem o volume desejado (ex., 50 ml a 150 ml) com um dos seguintes solventes compatíveis:

- Solução injectável de cloreto de sódio a 0,9% (9 mg/ml)
- Glucose a 5%
- Dextrano a 6% em cloreto de sódio a 0,9%
- Solução injectável de lactato de Ringer
- Solução de Hartmann
- Acetato de Ringer
- Acetato/malato de Ringer

Co-administração com aminoglicosidos

Devido à inactivação *in vitro* dos aminoglicosidos por antibióticos beta-lactâmicos, recomenda-se que Tazocin e o aminoglicosido sejam administrados separadamente. Tazocin e o aminoglicosido devem ser reconstituídos e diluídos separadamente, sempre que for indicada terapêutica concomitante com aminoglicosidos.

Em circunstâncias nas quais a co-administração é recomendada, Tazocin é compatível para co-administração simultânea por perfusão através de um sistema de perfusão em Y, apenas com os seguintes aminoglicosidos e nas seguintes condições:

Aminoglicosido	Dose de Tazocin	Volume do solvente para Tazocin (ml)	Intervalo de concentrações do aminoglicosido* (mg/ml)	Solventes compatíveis
Amicacina	2 g/0,25 g 4 g/0,5 g	50, 100, 150	1,75 – 7,5	cloreto de sódio a 0,9% ou glucose a 5%
Gentamicina	2 g/0,25 g 4 g/0,5 g	50, 100, 150	0,7 – 3,32	cloreto de sódio a 0,9% ou glucose a 5%

* A dose de aminoglicosido deve basear-se no peso do doente, no estado da infecção (grave ou potencialmente fatal) e na função renal (depravação da creatinina).

A compatibilidade de Tazocin com outros aminoglicosidos não foi estabelecida. Apenas a concentração e os solventes para a amicacina e gentamicina com a dose de Tazocin indicados na tabela acima, foram estabelecidos como compatíveis para co-administração por perfusão através de um sistema em Y. A co-administração simultânea através de um sistema em Y de formas diferentes das acima indicadas pode causar a inativação do aminoglicosido pelo Tazocin.

Incompatibilidades, ver secção 6.2.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Apenas para utilização única. Eliminar a solução não utilizada.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

[A ser completado nacionalmente]

Informação detalhada sobre este medicamento está disponível na Internet no site:

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR E FRASCO PARA INJECTÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tazocin e denominações associadas (ver Anexo I) 2 g/0,25 g pó para solução para perfusão

Tazocin e denominações associadas (ver Anexo I) 4 g/0,5 g pó para solução para perfusão

Piperacilina/tazobactam

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada frasco para injectáveis contém: 2 g de piperacilina (sob a forma de sal sódico) e 0,25 g de tazobactam (sob a forma de sal sódico).

Cada frasco para injectáveis contém: 4 g de piperacilina (sob a forma de sal sódico) e 0,5 g de tazobactam (sob a forma de sal sódico).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Edetato dissódico (EDTA) e ácido cítrico mono-hidratado.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 frasco para injectáveis com pó para solução para perfusão.

5 x 1 frasco para injectáveis com pó para solução para perfusão.

10 x 1 frasco para injectáveis com pó para solução para perfusão.

12 x 1 frasco para injectáveis com pó para solução para perfusão.

25 x 1 frasco para injectáveis com pó para solução para perfusão.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para uso por via intravenosa após reconstituição e diluição.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Frascos para injectáveis não abertos: Não conservar acima de 25°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Tazocin 2 g/0,25 g pó para solução para perfusão
Tazocin 4 g/0,5 g pó para solução para perfusão
piperacilina/tazobactam

Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Tazocin e para que é utilizado
2. Antes de utilizar Tazocin
3. Como utilizar Tazocin
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Tazocin
6. Outras informações

1. O QUE É TAZOCIN E PARA QUE É UTILIZADO

A piperacilina pertence ao grupo de medicamentos conhecidos por “antibióticos da classe das penicilinas de largo espectro”. Pode matar muitas espécies de bactérias. O tazobactam pode impedir que algumas bactérias resistentes sobrevivam aos efeitos da piperacilina. Isto significa que quando a piperacilina e o tazobactam são administrados em conjunto, são mortos mais tipos de bactérias.

Tazocin é utilizado em adultos e adolescentes para tratar infecções bacterianas, como as que afectam as vias respiratórias inferiores (pulmões), as vias urinárias (rins e bexiga), abdómen, pele ou sangue. Tazocin pode ser utilizado no tratamento de infecções bacterianas em doentes com contagens baixas dos glóbulos brancos (diminuição da resistência às infecções).

Tazocin é utilizado em crianças com 2 a 12 anos de idade para tratar infecções do abdómen, como apendicite, peritonite (infecção do fluido e revestimento dos órgãos abdominais) e infecções da vesícula biliar (bilíares).

Tazocin pode ser utilizado no tratamento de infecções bacterianas em doentes com contagens baixas dos glóbulos brancos (resistência às infecções reduzida).

Em certas infecções graves, o seu médico pode considerar a utilização de Tazocin juntamente com outros antibióticos.

2. ANTES DE UTILIZAR TAZOCIN

Não utilize Tazocin

- se tem alergia (hipersensibilidade) à piperacilina ou ao tazobactam ou a qualquer outro componente de Tazocin.
- se tem alergia (hipersensibilidade) a antibióticos conhecidos por penicilinas, cefalosporinas ou outros inibidores das beta-lactamases, porque pode ser alérgico a Tazocin.

Tome especial cuidado com Tazocin

- se tem alergias. Se tiver várias alergias, assegure-se de que informa o seu médico ou outro profissional de saúde antes de lhe ser administrado este medicamento.
- se tinha diarreia antes do tratamento ou se desenvolver diarreia durante ou após o seu tratamento. Neste caso, assegure-se que informa imediatamente o seu médico ou outro profissional de saúde. Não tome nenhum medicamento para a diarreia sem consultar primeiro o seu médico.
- se tem níveis baixos de potássio no sangue. O seu médico pode querer estudar a função dos seus rins antes de utilizar este medicamento e pode efectuar análises de sangue com regularidade durante o tratamento.
- se tem problemas de rins ou de fígado ou está a ser submetido a hemodiálise. O seu médico pode querer verificar a função dos seus rins antes de tomar este medicamento e pode efectuar análises de sangue com regularidade durante o tratamento.
- se está a tomar certos medicamentos (chamados anticoagulantes) para evitar uma coagulação excessiva do sangue (ver também neste folheto **Ao utilizar Tazocin com outros medicamentos**) ou se ocorrer qualquer tipo de hemorragia inesperada durante o tratamento. Neste caso, deve informar imediatamente o seu médico ou outro profissional de saúde.
- se desenvolver convulsões durante o tratamento. Neste caso, deve informar o seu médico ou outro profissional de saúde.
- se pensa que desenvolveu uma nova infecção ou que a sua infecção se agravou. Neste caso, deve informar o seu médico ou outro profissional de saúde.

Crianças com menos de 2 anos

Como não existem dados suficientes sobre a segurança e a eficácia, não se recomenda a utilização de piperacilina/tazobactam em crianças com menos de 2 anos de idade.

Ao utilizar Tazocin com outros medicamentos

Informe o seu médico ou outro profissional de saúde se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Alguns medicamentos podem interagir com a piperacilina e o tazobactam.

Estes incluem:

- medicamento para a gota (probenecida). Este pode aumentar o tempo que demora para a piperacilina e o tazobactam serem eliminados do seu organismo.
- medicamentos que tornam o seu sangue mais fluido ou para tratar coágulos sanguíneos (por exemplo, heparina, varfarina ou aspirina).
- medicamentos utilizados para relaxar os músculos durante intervenções cirúrgicas. Informe o seu médico se vai ser submetido a uma anestesia geral.
- metotrexato (medicamento utilizado para tratar o cancro, a artrite ou a psoríase). A piperacilina e o tazobactam podem aumentar o tempo que demora para o metotrexato ser eliminado do seu organismo.
- medicamentos que diminuem o nível de potássio no seu sangue (por exemplo, diuréticos ou alguns medicamentos para o cancro).
- medicamentos que contêm os outros antibióticos como a tobramicina ou gentamicina. Informe o seu médico se tem problemas de rins.

Efeitos em análises laboratoriais

Informe o médico ou o pessoal do laboratório de que está a ser tratado com Tazocin, se tiver de fazer análises de sangue ou da urina.

Gravidez e aleitamento

Se está grávida, pensa que pode estar grávida ou está a tentar engravidar, informe o seu médico ou outro profissional de saúde antes de lhe ser administrado este medicamento. O seu médico decidirá se Tazocin é adequado para si.

A piperacilina e o tazobactam podem passar para o bebé no útero ou através do leite materno. Se está a amamentar, o seu médico decidirá se Tazocin é adequado para si.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se espera que a utilização de Tazocin tenha efeitos na sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Informações sobre alguns componentes de **Tazocin**

Tazocin 2 g/0,25 g contém 5,58 mmol (128 mg) de sódio.

Tazocin 4 g/0,5 g contém 11,16 mmol (256 mg) de sódio.

Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

3. COMO UTILIZAR TAZOCIN

O seu médico ou outro profissional de saúde administrar-lhe-á este medicamento por perfusão (gota-a-gota durante 30 minutos) numa das suas veias. A dose de medicamento que lhe é administrada depende da doença que está a ser tratada, da sua idade, e do facto de ter ou não problemas renais.

Adultos e adolescentes com 12 anos ou mais

A dose habitual é de 4 g/0,5 g de piperacilina/tazobactam, administrada em intervalos de 6 a 8 horas, injectada numa das suas veias (directamente na corrente sanguínea).

Crianças com 2 a 12 anos

A dose habitual em crianças com infecções abdominais é de 100 mg/12,5 mg/kg de peso corporal de piperacilina/tazobactam, administrada em intervalos de 8 horas numa das veias (directamente na corrente sanguínea). A dose habitual em crianças com contagens baixas dos glóbulos brancos é de 80 mg/10 mg/kg de peso corporal de piperacilina/tazobactam, administrada em intervalos de 6 horas numa das veias (directamente na corrente sanguínea).

O médico calculará a dose de acordo com o peso da criança mas a dose diária não pode ser superior a 4 g/0,5 g de Tazocin.

Ser-lhe-á administrado Tazocin até os sinais de infecção terem desaparecido completamente (5 a 14 dias).

Doentes com problemas renais

O seu médico pode ter necessidade de diminuir a dose de Tazocin ou a frequência com que lhe é administrada. O seu médico também pode querer efectuar análises ao seu sangue para se certificar de que o seu tratamento está a ser feito na dose correcta, especialmente se tiver de tomar este medicamento durante um período prolongado.

Se lhe for administrado mais **Tazocin** do que deveria

Como Tazocin é administrado por um médico ou outro profissional de saúde, é pouco provável que lhe seja administrada uma dose incorrecta. Contudo, se sentir efeitos secundários como convulsões, ou se pensa que lhe foi administrada uma dose excessiva, informe imediatamente o seu médico.

Caso não lhe tenha sido administrada uma dose de **Tazocin**

Se pensa que não lhe foi administrada uma dose de Tazocin, informe imediatamente o seu médico ou outro profissional de saúde.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou outro profissional de saúde.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Tazocin pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer outros efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou outro profissional de saúde.

Os efeitos secundários graves de Tazocin são:

- inchaço da cara, lábios, língua, ou outras partes do corpo
- falta de ar, respiração ruidosa ou dificuldade em respirar
- erupção cutânea grave, comichão ou urticária
- olhos ou pele amarelados
- lesão das células do sangue (os sinais incluem: ficar ofegante numa altura inesperada, urina vermelha ou castanha, hemorragia do nariz e nódoas negras)

Se tiver algum dos sintomas acima descritos, contacte imediatamente o seu médico. Relativamente à frequência destas reacções, ver a informação seguinte.

Os efeitos secundários possíveis são indicados de acordo com as seguintes categorias:

- frequentes: afectam 1 a 10 utilizadores em cada 100
- pouco frequentes: afectam 1 a 10 utilizadores em cada 1.000
- raros: afectam 1 a 10 utilizadores em cada 10.000
- muito raros: afectam menos de 1 utilizador em cada 10.000

Efeitos secundários frequentes:

- diarreia, vómitos, náuseas
- erupções cutâneas

Efeitos secundários pouco frequentes:

- infecção por fungos (aftas, sapinhos)
- diminuição (anormal) dos glóbulos brancos (leucopenia, neutropenia) e das plaquetas (trombocitopenia).
- reacção alérgica
- dores de cabeça, insónia
- tensão arterial baixa, inflamação das veias (como uma sensação dolorosa ou vermelhidão na zona afectada)
- icterícia (cor amarela da pele ou da parte branca dos olhos), inflamação do revestimento mucoso da boca, prisão de ventre, indigestão, indisposição de estômago
- aumento de certas enzimas no sangue (aumento da alanina aminotransferase e da aspartato aminotransferase)
- comichão, urticária
- aumento de produtos resultantes do metabolismo dos músculos no sangue (aumento da creatinina sanguínea)
- febre, reacção no local de injeção
- infecção por fungos (superinfecção por Candida)

Efeitos secundários raros:

- diminuição (anormal) dos glóbulos vermelhos ou do pigmento sanguíneo/hemoglobina, diminuição (anormal) dos glóbulos vermelhos devido a uma decomposição prematura (degradação) (anemia hemolítica), formação de pequenas nódoas negras (púrpura), hemorragia do nariz (epistaxis) e tempo de hemorragia prolongado, aumento (anormal) de um tipo específico de glóbulos brancos (eosinofilia)

- reacção alérgica grave (reacção anafiláctica/anafilactóide, incluindo choque)
- rubores da pele
- uma certa forma de infecção do cólon (colite pseudomembranosa), dor abdominal
- inflamação do fígado (hepatite), aumento de um produto resultante da decomposição dos pigmentos do sangue (bilirrubina), aumento de certas enzimas no sangue (aumento da fosfatase alcalina e da gama-glutamyltransferase no sangue)
- reacções da pele com vermelhidão e formação de lesões na pele (erupção cutânea, eritema multiforme), reacções na pele com formação de bolhas (dermatite bolhosa)
- dores articulares e musculares
- função renal deficiente e problemas renais
- arrepios com tremores/rigidez

Efeitos secundários muito raros:

- diminuição grave dos glóbulos brancos granulares (agranulocitose), diminuição grave dos glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas (pancitopenia)
- tempo prolongado para a formação de coágulos sanguíneos (tempo da tromboplastina parcial prolongado, tempo da protrombina prolongado), análise laboratorial anormal (teste directo de Coombs positivo), aumento de plaquetas (trombocitose)
- diminuição do potássio no sangue (hipocaliemia), diminuição do açúcar do sangue (glucose), diminuição da proteína sanguínea albumina, diminuição das proteínas totais no sangue
- separação da camada superior da pele em todo o corpo (necrólise epidérmica tóxica), reacção alérgica grave em todo o corpo com erupções nos revestimentos mucosos e cutâneos e diversas erupções cutâneas (síndrome de Stevens-Johnson)
- ureia aumentada

A terapêutica com piperacilina foi associada a um aumento da incidência de febre e de erupção cutânea em doentes com fibrose quística.

5. COMO CONSERVAR TAZOCIN

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Tazocin após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco para injectáveis após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Frascos para injectáveis não abertos: Não conservar acima de 25°C.

Apenas para utilização única. Eliminar qualquer solução não utilizada.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Tazocin

- As substâncias activas são a piperacilina e o tazobactam.
Cada frasco para injectáveis contém 2 g de piperacilina (sob a forma de sal sódico) e 0,25 g de tazobactam (sob a forma de sal sódico).
Cada frasco para injectáveis contém 4 g de piperacilina (sob a forma de sal sódico) e 0,5 g de tazobactam (sob a forma de sal sódico).
- Os outros componentes são ácido cítrico mono-hidratado e o edetato dissódico (EDTA).

Qual o aspecto de Tazocin e conteúdo da embalagem

Tazocin 2 g/0,25 g é um pó branco a esbranquiçado fornecido num frasco para injectáveis. Cada embalagem contém 1, 5, 10, 12 ou 25 frascos para injectáveis.

Tazocin 4 g/0,5 g é um pó branco a esbranquiçado fornecido num frasco para injectáveis. Cada embalagem contém 1, 5, 10, 12 ou 25 frascos para injectáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Fabricante:

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}.

[A ser completado nacionalmente]

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no site:

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais de saúde:

Instruções de utilização

Tazocin será administrado por perfusão intravenosa (gota-a-gota durante 30 minutos).

Via intravenosa

Reconstitua cada frasco para injectáveis com o volume de solvente indicado na tabela seguinte, utilizando um dos solventes compatíveis para reconstituição. Agite até estar dissolvido. Quando agitado continuamente, a reconstituição ocorre geralmente ao fim de 5 a 10 minutos (ver abaixo as informações sobre o manuseamento).

Conteúdo do frasco para injectáveis	Volume de solvente* a ser adicionado ao frasco para injectáveis
2 g/0,25 g (2 g de piperacilina e 0,25 g de tazobactam)	10 ml
4 g/0,50 g (4 g de piperacilina e 0,5 g de tazobactam)	20 ml

* Solventes compatíveis para reconstituição:

- Solução injectável de cloreto de sódio a 0,9% (9 mg/ml)
- Água estéril para preparações injectáveis⁽¹⁾

- Glucose a 5%
- (1) O volume máximo recomendado de água estéril para preparações injectáveis por dose é de 50 ml.

A solução reconstituída deve ser extraída do frasco para injectáveis com uma seringa. Quando reconstituído de acordo com as instruções, o conteúdo do frasco para injectáveis extraído com uma seringa fornecerá a quantidade especificada de piperacilina e tazobactam.

As soluções reconstituídas podem ser diluídas posteriormente até perfazerem o volume desejado (ex., 50 ml a 150 ml) com um dos seguintes solventes compatíveis:

- Solução injectável de cloreto de sódio a 0,9% (9 mg/ml)
- Glucose a 5%
- Dextrano a 6% em cloreto de sódio a 0,9%
- Solução injectável de lactato de Ringer
- Solução de Hartmann
- Acetato de Ringer
- Acetato/malato de Ringer

Incompatibilidades

Sempre que Tazocin for utilizado simultaneamente com outro antibiótico (ex., aminoglicosidos), as substâncias devem ser administradas separadamente. A mistura de antibióticos beta-lactâmicos com um aminoglicosido *in vitro* pode resultar na inactivação substancial do aminoglicosido. Contudo, determinou-se que a amicacina e a gentamicina são compatíveis com Tazocin *in vitro* em certos solventes em concentrações específicas (ver abaixo **Co-administração de Tazocin com aminoglicosidos**).

Tazocin não deve ser misturado com outros medicamentos numa seringa ou frasco de perfusão, porque não se estabeleceu a sua compatibilidade.

Devido a instabilidade química, Tazocin não deve ser utilizado com soluções que contêm apenas bicarbonato de sódio.

Tazocin é compatível com a solução de lactato de Ringer e para co-administração através de um sistema em Y.

Tazocin não deve ser adicionado a produtos derivados do sangue ou a hidrolisados de albumina.

Co-administração de Tazocin com aminoglicosidos

Devido à inactivação *in vitro* do aminoglicosido por antibióticos beta-lactâmicos, recomenda-se que Tazocin e o aminoglicosido sejam administrados separadamente. Tazocin e o aminoglicosido devem ser reconstituídos e diluídos separadamente, sempre que for indicada terapêutica concomitante com aminoglicosidos.

Em circunstâncias nas quais a co-administração é recomendada, Tazocin é compatível para co-administração simultânea por perfusão através de um sistema em Y, apenas com os seguintes aminoglicosidos nas seguintes condições:

Aminoglicosido	Dose de Tazocin	Volume do solvente para Tazocin (ml)	Intervalo de concentrações do aminoglicosido* (mg/ml)	Solventes compatíveis
Amicacina	2 g/0,25 g 4 g/0,5 g	50, 100, 150	1,75 – 7,5	cloreto de sódio a 0,9% ou glucose a 5%
Gentamicina	2 g/0,25 g 4 g/0,5 g	50, 100, 150	0,7 – 3,32	cloreto de sódio a 0,9% ou glucose a 5%

* A dose de aminoglicosido deve basear-se no peso do doente, no estado da infecção (grave ou potencialmente fatal) e na função renal (depuração da creatinina).

A compatibilidade de Tazocin com outros aminoglicosidos não foi estabelecida. Apenas a concentração e os solventes para a amicacina e gentamicina com a dose de Tazocin indicados na tabela acima, foram estabelecidos como compatíveis para co-administração por perfusão através de um sistema em Y. A co-administração simultânea através de um sistema em Y de outra maneira além das acima indicadas pode causar a inativação do aminoglicosido por Tazocin.