

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 (anafiláticas/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, vômitos, 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 ($T > \text{CIM}$) 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:

- Inactivação 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 [£] <i>Staphylococcus spp</i> , coagulase negativos, 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 spp</i> <i>Eubacterium spp</i> <i>Peptostreptococcus spp</i>
<u>Microrganismos anaeróbios Gram-negativos</u>	Grupo do <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium spp</i> <i>Porphyromonas spp</i> <i>Prevotella spp</i>
ESPÉCIES NAS QUAIS A RESISTÊNCIA ADQUIRIDA PODE CONSTITUIR UM PROBLEMA	
<u>Microrganismos aeróbios Gram-positivos</u>	<i>Enterococcus faecium</i> ^{§,+} <i>Streptococcus pneumonia</i> Grupo do <i>Streptococcus viridans</i>
<u>Microrganismos aeróbios Gram-negativos</u>	<i>Acinetobacter baumannii</i> [§] <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter spp</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumonia</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia spp</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia spp</i>
MICRORGANISMOS INERENTEMENTE RESISTENTES	
<u>Microrganismos aeróbios Gram-positivos</u>	<i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Microrganismos aeróbios Gram-negativos</u>	<i>Legionella spp</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^{+,§}
<u>Outros microrganismos</u>	<i>Chlamydophilia 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 aminoglicosídeos

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

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 aminoglicosídeos 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 (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 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 ler.
- 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 nódos negros)

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 nódos negros (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., aminoglicosídeos), as substâncias devem ser administradas separadamente. A mistura de antibióticos beta-lactâmicos com um aminoglicosídeo *in vitro* pode resultar na inactivação substancial do aminoglicosídeo. 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 aminoglicosídeos**).

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 aminoglicosídeos

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

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 aminoglicosídeos 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.