

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tazobac 2 g/0,25 g pó para solução para perfusão

Tazobac 4 g/0,5 g pó para solução para perfusão

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 Tazobac 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 Tazobac 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

Tazobac 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.

Tazobac 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

Tazobac 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 Tazobac 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	Tazobac 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 deteção 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)	Tazobac (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 infeções 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 deteção 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)	Tazobac (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 Tazobac 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

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

Tazobac 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 Tazobac, 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/anafilatóides [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, Tazobac deve ser suspenso.

A terapêutica com Tazobac 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 Tazobac 2 g/0,25 g contém 5,58 mmol (128 mg) de sódio e Tazobac 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 Tazobac.

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 Tazobac. 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 Tazobac devem ser confirmados por outros métodos de diagnóstico.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os dados sobre a utilização de Tazobac 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: 1.1.5 – Medicamentos anti-infecciosos. 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:

- 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/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>Chlamydomphilia pneumonia</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i>

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

^s 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 Tazobac 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.

Tazobac 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, Tazobac não deve ser utilizado com soluções que contêm apenas bicarbonato de sódio.

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

6.3 Prazo de validade

Frasco para injectáveis não aberto: 3 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 Tazobac e o aminoglicosido sejam administrados separadamente. Tazobac 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, Tazobac 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 Tazobac	Volume do solvente para Tazobac (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 Tazobac com outros aminoglicosidos não foi estabelecida. Apenas a concentração e os solventes para a amicacina e gentamicina com a dose de Tazobac 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 inactivação do aminoglicosido pelo Tazobac.

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

Laboratórios Pfizer, Lda.
Lagoas Park, Edifício 10
2740-271 Porto Salvo

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

N.º de registo: 5893383 – 1 x 30 ml, pó para solução para perfusão, 2 g/0,25 g, frasco para injectáveis de vidro tipo I

N.º de registo: 5892484 - 12 x 30 ml, pó para solução para perfusão, 2 g/0,25 g, frascos para injectáveis de vidro tipo I

N.º de registo: 5893482 - 1 x 70 ml,, pó para solução para perfusão, 4 g/0,5 g, frasco para injectáveis de vidro tipo I

N.º de registo: 5892583 - 12 x 70 ml, pó para solução para perfusão, 4 g/0,5 g, frascos para injectáveis de vidro tipo I

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

Data da primeira autorização: 02 Dezembro 1993

Data da última renovação: 02 Dezembro 2003

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Julho de 2011