

TEXTO DE BULA DE TAZOCIN®

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Tazocin®
piperacilina sódica, tazobactam sódico

Pó líofilo injetável

EXCLUSIVAMENTE PARA USO INTRAVENOSO

APRESENTAÇÕES

Cartucho com 1 frasco-ampola com **Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico)** 2,25 g.

Cartucho com 1 frasco-ampola com **Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico)** 4,5 g.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Princípios Ativos:

Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico) 2,25 g: Cada frasco-ampola de dose única contém piperacilina sódica equivalente a 2 g de piperacilina e tazobactam sódico equivalente a 250 mg de tazobactam.

Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico) 4,5 g: Cada frasco-ampola de dose única contém piperacilina sódica equivalente a 4 g de piperacilina e tazobactam sódico equivalente a 500 mg de tazobactam.

Excipientes: bicarbonato de sódio, ácido cítrico monoidratado, edetato dissódico diidratado (EDTA) e água para injeção.

O produto não contém conservantes.

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico) é uma associação antibacteriana injetável que consiste de um antibiótico, a piperacilina sódica, utilizada contra as principais bactérias sensíveis a este antibiótico causadoras de infecção, e um ácido, tazobactam sódico, que age inibindo a resistência que algumas bactérias adquirem ao antibiótico piperacilina.

2. POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico) está sendo indicado para garantir ampla cobertura e mantê-lo eficaz em debelar as infecções causadas pelas bactérias sensíveis ao **Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico)**.

Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico) é indicado para o tratamento das seguintes infecções bacterianas:

Pessoas adultas

1. Infecções do trato respiratório inferior (pneumonias).
2. Infecções do trato urinário (complicada ou não complicada).
3. Infecções intra-abdominais.
4. Infecções da pele e suas estruturas.
5. Septicemia bacteriana.
6. Infecções ginecológicas, incluindo endometrite pós-parto e doença inflamatória pélvica (DIP).
7. Infecções neutropênicas febris, em associação a um aminoglicosídeo.
8. Infecções dos ossos e articulações.
9. Infecções polimicrobianas (mais de um microrganismo causador).

Crianças

1. Infecções neutropênicas febris em pacientes pediátricos, em associação a um aminoglicosídeo.
2. Infecções intra-abdominais em crianças com 2 anos ou mais.

Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico) está indicado para as infecções listadas acima, mas bactérias sensíveis a algum de seus princípios ativos (piperacilina sódica e tazobactam sódico) também podem ser combatidas por **Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico)**, por isso, infecções mistas causadas por estes tipos de bactérias podem ser tratadas com **Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico)** sem o uso de um outro medicamento antibiótico adicional.

Converse com o seu médico e se oriente para que tipo de infecção você está recebendo esse medicamento.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Contra-Indicações

Este medicamento não deve ser usado em pacientes alérgicos ao antibiótico ou a um dos componentes do produto. Informe seu médico caso tenha tido alguma reação alérgica ou pouco comum a algum medicamento antibiótico.

Não utilizar o antibiótico, sem antes conversar com o seu médico, se for diabético, se estiver em dieta com restrição de sal e se estiver tomando outros medicamentos.

Não use esse antibiótico sem o conhecimento de seu médico.

Advertências

Antes do início do tratamento com **Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico)**, seu médico deve questioná-lo se você já teve alguma vez qualquer tipo de reação alérgica a algum medicamento, pois reações alérgicas podem acontecer e essas reações são mais comuns em pessoas com história de alergia a vários tipos de alérgenos (medicamentos anti-alérgicos).

A tampa do frasco-ampola contém borracha natural seca que pode causar reações alérgicas quando manuseado por pessoas com sensibilidade conhecida ou suspeita ao látex ou quando o produto é administrado a pessoas com essa sensibilidade.

Precauções

Ocorreram hemorragias em alguns pacientes tratados com antibióticos beta-lactâmicos. Essas reações são, às vezes, associadas a anormalidades nos testes de coagulação. Se essas reações ocorrerem, o médico deve ser informado.

Leucopenia e neutropenia podem ocorrer, principalmente durante tratamento prolongado. Converse com seu médico sobre essas situações.

Embora **Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico)** possua características de baixa toxicidade do grupo das penicilinas, recomenda-se fazer exames periódicos para a avaliação das funções orgânicas dos rins, fígado e medula óssea quando o medicamento for usado por tempo prolongado.

Como com qualquer antibiótico, deve-se considerar a possibilidade de aparecimento de microrganismos resistentes, que podem causar superinfecções, principalmente durante tratamento prolongado. Poderá ser necessário efetuar acompanhamento microbiológico a fim de detectar qualquer superinfecção importante. Caso isto ocorra, seu médico estará tomando as medidas necessárias para controlar esta superinfecção.

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

Como com outras penicilinas semi-sintéticas, o tratamento com piperacilina tem sido associado com um aumento na incidência de febre e vermelhidão em pacientes com fibrose cística.

Este produto pode aumentar a ingestão total de sal do paciente, portanto, isto deve ser considerado caso o paciente necessite de restrição de sal em sua dieta (como em pacientes hipertensos, por exemplo).

Também pode ocorrer diminuição de potássio em pacientes com baixas reservas de potássio ou que recebem medicamentos concomitantes que podem diminuir os níveis de potássio; recomenda-se a determinação periódica de eletrólitos nesses pacientes.

O uso de antibióticos em altas doses por curto período de tempo para tratar gonorréia pode mascarar ou atrasar os sintomas iniciais da sífilis. Portanto, antes do tratamento,

os pacientes com gonorréia também devem ser avaliados para sífilis. Converse com seu médico em caso de qualquer lesão suspeita de alguma dessas doenças.

Antes de iniciar o tratamento com **Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico)** você deve informar ao seu médico se estiver nas seguintes condições: insuficiência renal, gravidez e lactação.

Interações Medicamentosas

Informe ao seu médico se estiver utilizando outros medicamentos concomitantemente com o **Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico)**.

Interações com Testes Laboratoriais

Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico) pode interferir com resultados de alguns exames laboratoriais. Converse com o seu médico sobre essa situação.

4. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico) é um pó injetável, compacto, liofilizado, branco ou quase branco que deve ser reconstituído antes de sua aplicação.

Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico) é para ser usado injetável, por via intravenosa. Deve ser utilizado em ambiente apropriado, manipulado por pessoal da área de saúde e sob recomendação do médico prescritor.

Antes de utilizar **Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico)**, deve-se ler com atenção o item “Quando não devo usar este medicamento”. Converse com o seu médico a respeito desses itens.

POSOLOGIA

Adultos e Crianças Acima de 12 Anos

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

Neutropenia Pediátrica

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

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

Infecções Intra-Abdominais Pediátricas

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

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

Uso em Pacientes Idosos

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

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal

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

As doses diárias recomendadas são as seguintes:

Programa de dosagem intravenosa para adultos com disfunção renal

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

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

Insuficiência Renal em Crianças Pesando Menos que 50 kg

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

Clearance de Creatinina (ml/min)	Dose Recomendada de piperacilina/ tazobactam
40 – 80	90 mg/kg (80 mg piperacilina/10 mg tazobactam) a cada 6 horas.
20 - 40	90 mg/kg (80 mg piperacilina/10 mg tazobactam) a cada 8 horas.
menor que 20	90 mg/kg (80 mg piperacilina/10 mg

	tazobactam) a cada 12 horas.
--	------------------------------

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

Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática

Não é necessário ajustar a dose de **Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico)** em pacientes com insuficiência hepática.

Administração Concomitante de piperacilina/tazobactam com Aminoglicosídeos

Devido à inativação *in vitro* do aminoglicosídeo pelos antibióticos beta-lactâmicos, recomenda-se que a piperacilina/tazobactam e o aminoglicosídeo sejam administrados separadamente. A piperacilina/tazobactam e o aminoglicosídeo devem ser reconstituídos e diluídos separadamente quando a terapia concomitante com os aminoglicosídeos é indicada (ver **Incompatibilidades Farmacêuticas**).

Nas circunstâncias em que houver preferência da administração concomitante, a formulação de piperacilina/tazobactam contendo EDTA fornecida em frascos-ampola é compatível para administração concomitante simultânea via infusão por equipo em Y, apenas com os seguintes aminoglicosídeos e nas seguintes condições:

Aminoglicosídeo	Dose de piperacilina/tazobactam (g)	Volume do Diluente da Dose de piperacilina/tazobactam (ml)	Intervalo de Concentração do Aminoglicosídeo [‡] (mg/ml)	Diluentes Aceitáveis
amicacina	2,25; 3,375; 4,5	50, 100, 150	1,75 - 7,5	cloreto de sódio 0,9% ou dextrose 5%
gentamicina	2,25; 3,375; 4,5	100, 150	0,7 - 3,32	cloreto de sódio 0,9%

[‡]A dose do aminoglicosídeo deve se basear no peso do paciente, no status da infecção (séria ou potencialmente fatal) e na função renal (depuração de creatinina).

A compatibilidade da piperacilina/tazobactam com outros aminoglicosídeos não foi estabelecida. Apenas a concentração e os diluentes da amicacina e da gentamicina com as doses de piperacilina/tazobactam apresentadas na tabela acima foram estabelecidas como compatíveis para administração concomitante por infusão em equipo em Y. A administração concomitante simultânea via equipo em Y de qualquer maneira diferente da mencionada acima pode resultar em inativação do aminoglicosídeo pela piperacilina/tazobactam.

INSTRUÇÕES PARA RECONSTITUIÇÃO E DILUIÇÃO PARA USO INTRAVENOSO

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

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

Injeção Endovenosa

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

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

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

As soluções sabidamente compatíveis com **Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico)** para reconstituição são:

- solução de cloreto de sódio a 0,9% (solução fisiológica)
- água estéril para injeção*
- solução glicosada a 5% (solução de dextrose a 5%)
- solução fisiológica bacteriostática/parabenos
- água bacteriostática/parabenos
- solução fisiológica bacteriostática/álcool benzílico
- água bacteriostática/álcool benzílico
- solução de Ringer Lactato (somente compatível com a formulação contendo EDTA; compatível para co-administração via equipo em Y)

* Volume máximo recomendado de água estéril para injeção por dose é 50 ml.

Infusão Endovenosa

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

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

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

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

- solução de cloreto de sódio a 0,9% (solução fisiológica)
- água estéril para injeção[†]

- solução glicosada a 5% (solução de dextrose a 5%)
- dextrano a 6% em solução fisiológica

† Volume máximo recomendado de água para injeções por dose é 50 ml.

Conservação e Estabilidade

A solução de **Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico)** deve ser utilizada dentro de 24 horas após reconstituição, quando armazenada em temperatura ambiente ou, em até 48 horas, quando armazenada sob refrigeração (2 a 8°C). A solução não utilizada deve ser desprezada.

Incompatibilidades Farmacêuticas

Sempre que **Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico)** for utilizado concomitantemente a outro antibiótico (p. ex., aminoglicosídeos), os medicamentos devem ser administrados separadamente. A mistura de **Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico)** com um aminoglicosídeo *in vitro* pode inativar consideravelmente o aminoglicosídeo.

A mistura de um antibiótico beta-lactâmico com aminoglicosídeos *in vitro* pode resultar na inativação considerável do aminoglicosídeo. Entretanto, determinou-se que a amicacina e a gentamicina são compatíveis com a piperacilina/tazobactam *in vitro* em alguns diluentes em concentrações específicas (ver **Posologia**).

Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico) não deve ser misturado com outros medicamentos na mesma seringa ou no mesmo frasco de infusão, pois ainda não foi estabelecida a compatibilidade.

A solução de Ringer Lactato só é compatível com a formulação de **Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico)** contendo EDTA.

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

Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico) não deve ser adicionado a sangue e derivados ou a hidrolisados de albumina.

Conservar o medicamento em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C) antes da reconstituição. Após reconstituição: conservar em temperatura ambiente por 24 horas, ou sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8°C) por 48 horas.

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

Siga a orientação de seu médico, respeite sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Não deve ser utilizado durante a gravidez e amamentação, exceto sob orientação médica. Informe ao seu médico se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

5. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Os seguintes eventos e freqüências são relatadas com o uso de **Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico)**:

Comuns: diarreia, náusea, vômito e erupções na pele.

Incomuns: leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, reação de hipersensibilidade, cefaléia, insônia, hipotensão, flebite, tromboflebite, constipação, dispepsia, icterícia, estomatite, alanina aminotransferase elevada, aspartato aminotransferase elevada, prurido, urticária, creatinina sangüínea elevada, febre e reação no local da administração.

Raras: anemia, manifestações hemorrágicas (incluindo púrpura, epistaxe, prolongamento do tempo de sangramento), eosinofilia, anemia hemolítica, reação anafilática/anafilactóide (incluindo choque), rubor, dor abdominal, colite pseudomembranosa, bilirrubina elevada, fosfatase alcalina sangüínea elevada, gama-glutamilttransferase elevada, dermatite bolhosa, eritema multiforme, nefrite intersticial, insuficiência renal, artralgia e calafrios.

Muito Raras: agranulocitose, teste direto de Coombs positivo, pancitopenia, prolongamento do tempo da tromboplastina parcial, prolongamento do tempo da protrombina, trombocitose, albumina sangüínea diminuída, glicemia baixa, diminuição das proteínas totais no sangue, hipocalemia, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e uréia elevada.

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

Converse com o seu médico a respeito desses eventos.

6. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

Os pacientes podem apresentar excitabilidade neuromuscular (espécie de tremores) ou convulsões se forem administradas doses acima das recomendadas por via intravenosa (particularmente na presença de insuficiência renal).

Informe imediatamente o seu médico sobre essa situação.

7. ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Conserve o medicamento em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C) antes da reconstituição.

Após reconstituição: conserve em temperatura ambiente por 24 horas, ou sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8°C) por 48 horas.

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

III) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico) é uma associação antibacteriana injetável que consiste de um antibiótico semi-sintético, a piperacilina sódica e um inibidor da beta-lactamase, o tazobactam sódico, para administração intravenosa. O produto não contém conservantes.

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

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

A fórmula molecular da piperacilina sódica é $C_{23}H_{26}N_5NaO_7S$ (peso molecular 539,5) e do tazobactam sódico é $C_{10}H_{11}N_4NaO_5S$ (peso molecular 322,3).

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

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

Mecanismo de Ação

A piperacilina é uma penicilina semi-sintética de amplo espectro, ativa contra muitas bactérias Gram-positivas e Gram-negativas anaeróbias e aeróbias, que exerce atividade bactericida pela inibição da formação do septo e síntese da parede celular. O tazobactam, um ácido triazolilmetil penicilânico sulfônico, é um potente inibidor de muitas beta-lactamases, incluindo as enzimas mediadas por plasmídeos ou por cromossomo, que freqüentemente causam resistências a penicilinas e cefalosporinas, inclusive as cefalosporinas de terceira geração. A atividade microbiológica intrínseca do tazobactam é muito baixa. A presença do tazobactam na formulação de **Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico)** intensifica e amplia o espectro antibiótico da piperacilina, que passa a incluir muitas bactérias produtoras de beta-lactamase

normalmente resistentes a esse antibiótico e outros beta-lactâmicos. Portanto, a piperacilina/tazobactam combina as propriedades de um antibiótico de amplo espectro com um inibidor da beta-lactamase.

Distribuição

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

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

Metabolismo

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

Eliminação

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

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

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

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

Populações Especiais

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

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

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

Microbiologia

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

Bactérias Gram-negativas: Cepas produtoras e não produtoras de beta-lactamase de: *Escherichia coli*, *Citrobacter spp.* (incluindo *C. freundii*, *C. diversus*), *Klebsiella spp.* (incluindo *K. oxitoca*, *K. pneumoniae*), *Enterobacter spp.* (incluindo *E. cloacae*, *E. aerogenes*), *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Plesiomonas shigelloides*, *Morganella morganii*, *Serratia spp.* (incluindo *S. marcescens*, *S. liquefaciens*), *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* e outras *Pseudomonas spp.* (incluindo *P. cepacia*, *P. fluorescens*), *Xanthomonas maltophilia*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Moraxella spp.* (incluindo *Branhamella catarrhalis*), *Acinetobacter spp.*, *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Pasteurella multocida*, *Yersinia spp.*, *Campylobacter spp.*, *Gardnerella vaginalis*.

Estudos *in vitro* demonstraram atividade sinérgica entre **Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico)** e os aminoglicosídeos contra *Pseudomonas aeruginosa* multiresistentes.

Bactérias Gram-positivas: Cepas produtoras e não produtoras de beta-lactamase de: estreptococos (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. bovis*, *S. agalactiae*, *S. viridans*, Grupo C, Grupo G), enterococos (*E. faecalis*, *E. faecium*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus* não resistente à metilicina), *S. saprophyticus*, *S. epidermidis* (estafilococos coagulase-negativo), *Corynebacteria*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia spp.*

Bactérias anaeróbicas: Produtoras e não produtoras de beta-lactamase tais como *Bacteroides spp.* (incluindo *B. bivius*, *B. disiens*, *B. capillosus*, *B. melaninogenicus*, *B. oralis*), grupo dos *Bacteróides fragilis* (incluindo *B. fragilis*, *B. vulgatus*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. uniformis*, *B. asaccharolyticus*), assim como *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.*, grupo *Eubacterium*, *Clostridia spp.* (incluindo *C. difficile*, *C. perfringens*), *Veillonella spp.* e *Actinomyces spp.*

Os seguintes dados *in vitro* estão disponíveis; mas o seu significado clínico é desconhecido.

A associação piperacilina/tazobactam apresenta *in vitro* concentração inibitória mínima (MIC) de 16,0 mcg/ml ou menos contra a maioria (90% ou mais) de cepas de *Enterobacteriaceae*. MIC de 1,0 mcg/ml ou menos contra a maioria (90% ou mais) das cepas de *Haemophilus sp.*, MIC de 8,0 mcg/ml ou menos contra a maioria (90% ou mais) das cepas de *Staphylococcus sp.*, e MIC de 16,0 mcg/ml ou menos contra a maioria (90% ou mais) das cepas de *Bacterioides sp.*

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

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

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

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

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

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

3. INDICAÇÕES

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

Pacientes adultos

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

Crianças

1. Infecções neutropênicas febris em pacientes pediátricos, em associação a um aminoglicosídeo.
2. Infecções intra-abdominais em crianças com 2 anos ou mais.

Tratamento presuntivo de infecções graves com **Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico)** pode ser iniciado antes que os resultados dos testes de sensibilidade estejam disponíveis.

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

Portanto, o tratamento de infecções mistas causadas por organismos sensíveis à piperacilina e organismos produtores de beta-lactamase sensíveis à **Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico)** não necessitam da adição de outro antibiótico.

Testes apropriados de cultura e sensibilidade devem ser realizados antes do tratamento para identificar os organismos causadores das infecções e para determinar

sua sensibilidade ao **Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico)**. Devido a seu amplo espectro de ação contra organismos Gram-negativos e Gram-positivos anaeróbios e aeróbios, como mencionado acima, **Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico)** é particularmente útil no tratamento de infecções mistas e no tratamento presuntivo antes da disponibilidade dos resultados dos testes de sensibilidade. O tratamento com **Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico)** pode, contudo, ser iniciado antes dos resultados dos testes serem conhecidos. Modificação no tratamento pode ser necessária após conhecimento destes resultados, ou se não houver resposta clínica.

Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico) atua sinergicamente com aminoglicosídeos contra certas cepas de *Pseudomonas aeruginosa*. Esta terapia combinada tem tido sucesso, especialmente em pacientes com comprometimento imunológico. Ambas as drogas devem ser utilizadas em doses terapêuticas completas.

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

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

4. CONTRA-INDICAÇÕES

O uso de **Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico)** está contra-indicado em pacientes com história de reações alérgicas a quaisquer penicilinas e/ou cefalosporinas ou inibidores da beta-lactamase.

5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico) deve ser administrado exclusivamente por via intravenosa.

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

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

INSTRUÇÕES PARA RECONSTITUIÇÃO E DILUIÇÃO PARA USO INTRAVENOSO

Injeção Endovenosa

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

Frasco-ampola (piperacilina,	Volume do diluente a ser adicionado ao
------------------------------	--

S\tazocin\ bula\TazocinEDTACDS11exig

15

Dezembro/2008

CDSv11.0 de 09/02/07

Aprovada DOU de 11/06/07

Inserida frase sobre expansão de volume + Alt. N° SAC

tazobactam)	frasco-ampola
2,25 g (2 g/0,25 g)	10 ml
4,50 g (4 g/0,5 g)	20 ml

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

As soluções sabidamente compatíveis com **Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico)** para reconstituição são:

- solução de cloreto de sódio a 0,9% (solução fisiológica)
- água estéril para injeção*
- solução glicosada a 5% (solução de dextrose a 5%)
- solução fisiológica bacteriostática/parabenos
- água bacteriostática/parabenos
- solução fisiológica bacteriostática/álcool benzílico
- água bacteriostática/álcool benzílico
- solução de Ringer Lactato (somente compatível com a formulação contendo EDTA; compatível para co-administração via equino em Y)

* Volume máximo recomendado de água estéril para injeção por dose é 50 ml.

Infusão Endovenosa

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

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

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

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

- solução de cloreto de sódio a 0,9% (solução fisiológica)
- água estéril para injeção[†]
- solução glicosada a 5% (solução de dextrose a 5%)
- dextrano a 6% em solução fisiológica

[†] Volume máximo recomendado de água para injeções por dose é 50 ml.

Conservação e Estabilidade

A solução de **Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico)** deve ser utilizada dentro de 24 horas após reconstituição, quando armazenada em temperatura ambiente ou, em até 48 horas, quando armazenada sob refrigeração (2 a 8°C). A solução não utilizada deve ser desprezada.

Incompatibilidades Farmacêuticas

Sempre que **Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico)** for utilizado concomitantemente a outro antibiótico (p. ex., aminoglicosídeos), os medicamentos devem ser administrados separadamente. A mistura de **Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico)** com um aminoglicosídeo *in vitro* pode inativar consideravelmente o aminoglicosídeo.

A mistura de um antibiótico beta-lactâmico com aminoglicosídeos *in vitro* pode resultar na inativação considerável do aminoglicosídeo. Entretanto, determinou-se que a amicacina e a gentamicina são compatíveis com a piperacilina/tazobactam *in vitro* em alguns diluentes em concentrações específicas (ver **Posologia**).

Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico) não deve ser misturado com outros medicamentos na mesma seringa ou no mesmo frasco de infusão, pois ainda não foi estabelecida a compatibilidade.

A solução de Ringer Lactato só é compatível com a formulação de **Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico)** contendo EDTA.

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

Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico) não deve ser adicionado a sangue e derivados ou a hidrolisados de albumina.

Conservar o medicamento em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C) antes da reconstituição. Após reconstituição: conservar em temperatura ambiente por 24 horas, ou sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8°C) por 48 horas.

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

6. POSOLOGIA

Adultos e Crianças Acima de 12 Anos

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

Neutropenia Pediátrica

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

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

Infecções Intra-Abdominais Pediátricas

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

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

Uso em Pacientes Idosos

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

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal

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

As doses diárias recomendadas são as seguintes:

Programa de dosagem intravenosa para adultos com disfunção renal

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

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

Insuficiência Renal em Crianças Pesando Menos que 50 kg

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

Clearance de Creatinina (ml/min)	Dose Recomendada de piperacilina/ tazobactam
40 – 80	90 mg/kg (80 mg piperacilina/10 mg tazobactam) a cada 6 horas.
20 - 40	90 mg/kg (80 mg piperacilina/10 mg tazobactam) a cada 8 horas.
menor que 20	90 mg/kg (80 mg piperacilina/10 mg tazobactam) a cada 12 horas.

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

Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática

Não é necessário ajustar a dose de **Tazocin®** (piperacilina sódica, tazobactam sódico) em pacientes com insuficiência hepática.

Administração Concomitante de piperacilina/tazobactam com Aminoglicosídeos

Devido à inativação *in vitro* do aminoglicosídeo pelos antibióticos beta-lactâmicos, recomenda-se que a piperacilina/tazobactam e o aminoglicosídeo sejam administrados separadamente. A piperacilina/tazobactam e o aminoglicosídeo devem ser reconstituídos e diluídos separadamente quando a terapia concomitante com os aminoglicosídeos é indicada (ver **Incompatibilidades Farmacêuticas**).

Nas circunstâncias em que houver preferência da administração concomitante, a formulação de piperacilina/tazobactam contendo EDTA fornecida em frascos-ampola é compatível para administração concomitante simultânea via infusão por equipo em Y, apenas com os seguintes aminoglicosídeos e nas seguintes condições:

Aminoglicosídeo	Dose de piperacilina/ tazobactam (g)	Volume do Diluente da Dose de piperacilina/ tazobactam (ml)	Intervalo de Concentração do Aminoglicosídeo [‡] (mg/ml)	Diluentes Aceitáveis
amicacina	2,25; 3,375; 4,5	50, 100, 150	1,75 - 7,5	cloreto de sódio 0,9% ou dextrose 5%
gentamicina	2,25; 3,375; 4,5	100, 150	0,7 - 3,32	cloreto de sódio 0,9%

[‡]A dose do aminoglicosídeo deve se basear no peso do paciente, no status da infecção (séria ou potencialmente fatal) e na função renal (depuração de creatinina).

A compatibilidade da piperacilina/tazobactam com outros aminoglicosídeos não foi estabelecida. Apenas a concentração e os diluentes da amicacina e da gentamicina com as doses de piperacilina/tazobactam apresentadas na tabela acima foram estabelecidas como compatíveis para administração concomitante por infusão em equipo em Y. A administração concomitante simultânea via equipo em Y de qualquer maneira diferente da mencionada acima pode resultar em inativação do aminoglicosídeo pela piperacilina/tazobactam.

7. ADVERTÊNCIAS

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

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

A tampa do frasco-ampola contém borracha natural seca que pode causar reações de hipersensibilidade quando manuseado por pessoas com sensibilidade conhecida ou suspeita ao látex ou quando o produto é administrado a pessoas com essa sensibilidade.

Precauções

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

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

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

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

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

Como com outras penicilinas, os pacientes podem apresentar excitabilidade neuromuscular ou convulsões, se doses maiores que as recomendadas forem

administradas por via intravenosa (principalmente em pacientes com insuficiência renal).

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

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

Pacientes com Insuficiência Hepática (ver Posologia)

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

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

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

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

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

Prejuízo da Fertilidade - Os estudos de reprodução em ratos não revelaram nenhuma evidência de comprometimento da fertilidade causado pela piperacilina, tazobactam ou pela associação.

8. USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso Geriátrico - Pacientes acima de 65 anos não correm maior risco de desenvolver efeitos adversos apenas devido à idade. No entanto, a dose deve ser ajustada em caso de insuficiência renal.

Gravidez - Os estudos em camundongos e ratos não demonstraram efeitos embriotóxicos ou teratogênicos da associação piperacilina/tazobactam. Não existem estudos adequados e bem-controlados com a associação piperacilina/tazobactam ou com a piperacilina ou o tazobactam em monoterapia em mulheres grávidas. A piperacilina e o tazobactam atravessam a placenta. Mulheres grávidas devem ser tratadas apenas se os benefícios previstos superarem os possíveis riscos à mulher e ao feto.

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

9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Durante a administração simultânea de heparina, anticoagulantes orais e outros medicamentos com potencial para alterar o sistema de coagulação sanguínea, incluindo a função trombótica, alguns parâmetros de coagulação deverão ser testados com maior frequência e monitorizados regularmente (ver **Precauções**).

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

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

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

Não foram observadas alterações farmacocinéticas entre **Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico)** e vancomicina.

Interações com Exames Laboratoriais

Como ocorre com outras penicilinas, a administração de **Tazocin® (piperacilina sódica, tazobactam sódico)** pode provocar resultado falso-positivo de glicose na

urina pelo método de redução de cobre. Recomenda-se o uso de testes de glicose à base de reações enzimáticas da glicose-oxidase.

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

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

10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

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

Muito Comuns: maior ou igual a 10%

Comuns: maior ou igual a 1%

Incomuns: maior ou igual a 0,1% e menor que 1%

Raras: maior ou igual a 0,01% e menor que 0,1%

Muito Raras: menor que 0,01%

Sistema Corporal

Reações Adversas

Infecções e Infestações

Incomum: Superinfecção por candidíase.

Sistema Hematológico e Linfático

Incomum: Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia

Rara: Anemia, manifestações hemorrágicas (incluindo púrpura, epistaxe, prolongamento do tempo de sangramento), eosinofilia, anemia hemolítica

Muito Rara: Agranulocitose, teste direto de Coombs positivo, pancitopenia, prolongamento do tempo de tromboplastina parcial, prolongamento do tempo da protrombina, trombocitose

Distúrbios do Sistema Imunológico

Incomum: Reação de hipersensibilidade

Rara: Reação anafilática/anafilactóide (incluindo choque)

Distúrbios Nutricionais e do Metabolismo

Muito Rara: Albumina sangüínea diminuída, glicemia baixa, diminuição das proteínas totais no sangue, hipocalcemia

Distúrbios do Sistema Nervoso

Incomum: Cefaléia, insônia

Distúrbios Vasculares

Incomum: Hipotensão, flebite, tromboflebite

Rara: Rubor

Gastrintestinal

Comum: Diarréia, náusea, vômito

Incomum: Constipação, dispepsia, icterícia, estomatite

Rara: Dor abdominal, colite pseudomembranosa

Hepatobiliar

Incomum: Alanina aminotransferase elevada, aspartato aminotransferase elevada

Rara: Bilirrubina elevada, fosfatase alcalina sangüínea elevada, gama-glutamilttransferase elevada

Distúrbios dos Tecidos Cutâneo e Subcutâneo

Comum: Erupções cutâneas

Incomum: Prurido, urticária

Rara: Dermatite bolhosa, eritema multiforme

Muito Rara: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica

Distúrbios dos Tecidos Músculo-Esquelético, Conjuntivo e Ósseo

Rara: Artralgia

Distúrbios Urinários e Renais

Incomum: Creatinina sangüínea elevada

Rara: Nefrite intersticial, insuficiência renal

Muito Rara: Uréia elevada

Distúrbios gerais e reações no local da administração

Incomum: Febre, reação no local da administração

Rara: Calafrios

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

11. SUPERDOSE

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

Tratamento de Intoxicação

Nenhum antídoto específico é conhecido.

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

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

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

12. ARMAZENAGEM

Conservar o medicamento em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C) antes da reconstituição. Após reconstituição: conservar em temperatura ambiente por 24 horas, ou sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8°C) por 48 horas.

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

IV) DIZERES LEGAIS

Registro MS – 1.2110.0095

Farm. Resp.: Edina S. M. Nakamura - CRF- SP nº 9258

Fabricado e embalado por:

Wyeth Piperacillin, Division of Wyeth Holdings Corporation - Carolina, Porto Rico, EUA

Importado e distribuído por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Rodovia Castelo Branco, km 32,5 - Itapevi - SP - Brasil

CNPJ nº 61.072.393/0039-06

Logotipo do Serviço de Atendimento ao Consumidor – 08000 160625

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Data de fabricação, lote e validade: vide cartucho.

CDS 11