APROVADO EM
24-09-2008
INFARMED

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Piperacilina + Tazobactam Combino 2000 mg + 250 mg Pó para solução injectável
Piperacilina + Tazobactam Combino 4000 mg + 500 mg Pó para solução injectável
Piperacilina - Tazobactam

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

Neste folheto:
1. O que é Piperacilina + Tazobactam Combino e para que é utilizado
2. Antes de tomar Piperacilina + Tazobactam Combino
3. Como tomar utilizar Piperacilina + Tazobactam Combino
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Piperacilina + Tazobactam Combino
6. Outras informações

1. O QUE É PIPERACILINA + TAZOBACTAM COMBINO E PARA QUE É UTILIZADO

A piperacilina é uma penicilina semi-sintética de largo espectro, activa contra muitas bactérias aeróbias Gram-positivas e Gram-negativas e bactérias anaeróbias, e que exerce a sua actividade bactericida pela inibição da síntese do septo e da parede celular.

O tazobactam é uma triazolilmetilsulfona do ácido penicilânico que é um potente inibidor de muitas β- lactamases incluindo os plasmídeos e os enzimas mediados cromossomicamente que normalmente conferem resistência às penicilinas e cefalosporinas incluindo as de 3ª geração. A presença de tazobactam na formulação de Piperacilina + Tazobactam potencia e alarga o espectro de actividade da piperacilina de modo a englobar muitas bactérias produtoras de β lactamases normalmente resistentes à piperacilina e a outros antibióticos β-lactâmicos. Deste modo Piperacilina + Tazobactam Combino associa as propriedades de um antibiótico de largo espectro e de um inibidor das β-lactamases. Piperacilina + Tazobactam Combino é muito activo contra microrganismos sensíveis à piperacilina bem como contra microrganismos produtores de β-lactamases resistentes à piperacilina.

Classificação farmacoterapêutica
1.1.5 Medicamentos anti-infecciosos. Antibacterianos. Associações de penicilinas com inibidores das β-lactamases

APROVADO EM
24-09-2008
INFARMED

Indicações terapêuticas

Adultos e jovens com mais de 12 anos

Piperacina + Tazobactam Combino está indicado no tratamento das seguintes infecções bacterianas locais e/ou sistémicas onde foram detectados ou se suspeita da presença de microorganismos susceptíveis:

1. Infecções das vias respiratórias inferiores;
2. Infecções das vias urinárias (complicadas e não complicadas);
3. Infecções intra-abdominais;
4. Infecções da pele e tecidos moles;
5. Septicemia bacteriana;
6. Infecções ginecológicas, incluindo endometrite pós-parto e doença inflamatória pélvica;
7. Infecções bacterianas em doentes neutropénicos: neste tipo de infecções está indicada a associação de um aminoglicosido com Piperacilina + Tazobactam Combino
8 Infecções dos ossos e articulações;
9. Infecções polimicrobianas: aeróbios gram+ e gram- e anaeróbios.

Apesar de Piperacilina + Tazobactam Combino estar apenas indicado nas condições supra-mencionadas, as infecções causadas por microrganismos sensíveis à piperacilina são também passíveis de tratamento com Piperacilina + Tazobactam Combino devido ao seu teor em piperacilina. Deste modo o tratamento de infecções mistas causadas por microrganismos sensíveis à piperacilina e microorganismos produtores de β-lactamases sensíveis à piperacilina/tazobactam, não deverá necessitar de qualquer outro antibiótico.

Devem efectuar-se testes de sensibilidade antes do tratamento, de modo a identificar os microrganismos causadores das infecções, bem como a sua sensibilidade ao Piperacilina + Tazobactam Combino. No entanto, devido ao seu largo espectro de actividade, contra bactérias aeróbicas e anaeróbicas Gram-negativas e Gram-positivas, o Piperacilina + Tazobactam Combino é particularmente útil no tratamento de infecções mistas e como terapêutica empírica antes de se conhecerem os resultados dos exames bacteriológicos e dos testes de sensibilidade aos antibióticos.

O Piperacilina + Tazobactam Combino actua sinergisticamente com os aminoglicosidos contra certas estirpes de Pseudomonas aeruginosa. A terapêutica de associação revelou-se particularmente eficaz em doentes imunocomprometidos. Ambos os fármacos devem ser utilizados nas suas doses terapêuticas recomendadas.

Em doentes neutropénicos devem ser utilizadas as doses recomendadas de Piperacilina + Tazobactam Combino e de aminoglicosido.

Crianças dos 2 aos 12 anos de idade

Piperacilina + Tazobactam Combino está indicado no tratamento de crianças com idades compreendidas entre os 2 e os 12 anos com infecções intra-abdominais, incluindo a

APROVADO EM
24-09-2008
INFARMED

apendicite complicada por ruptura ou abcesso, peritonite e infecções biliares. Esta indicação não foi avaliada em doentes pediátricos com idades inferiores a 2 anos.

2. ANTES DE TOMAR PIPERACILINA + TAZOBACTAM COMBINO

Não tome Piperacilina + Tazobactam Combino
- se tem alergia (hipersensibilidade) à Piperacilina e ao Tazobactam ou a qualquer outro componente de Piperacilina + Tazobactam Combino.
- se tem alergia (hipersensibilidade) a qualquer β-lactâmico, incluindo penicilinas e cefalosporinas, ouaos inibidores das β- lactamases.

Tome especial cuidado com Piperacilina + Tazobactam Combino
Têm sido referidas reacções de hipersensibilidade (anafilácticas/anafilactóides, incluindo choque) graves e ocasionalmente fatais em doentes tratados com penicilinas. Estas reacções são mais susceptíveis de ocorrer em indivíduos com história de sensibilidade a alergenos múltiplos.

Têm também sido referidos casos de doentes com hipersensibilidade às penicilinas que também manifestaram reacções graves às cefalosporinas. Antes de se iniciar a terapêutica com Piperacilina + Tazobactam Combino deve inquirir-se o doente sobre reacções prévias de hipersensibilidade às penicilinas, cefalosporinas e outros alergenos. Caso se verifique uma reacção alérgica durante a terapêutica com Piperacilina + Tazobactam Combino, o tratamento deve ser interrompido. Reacções graves de hipersensibilidade podem requerer a administração de adrenalina ou outras medidas de urgência.

No caso de diarreia grave e persistente deve considerar-se a possibilidade do aparecimento de uma colite pseudomembranosa induzida pelo antibiótico e que pode pôr em risco a vida do doente. Nestes casos a administração de Piperacilina + Tazobactam Combino deve ser imediatamente interrompida e deve instituir-se uma terapêutica apropriada. Os sintomas de colite pseudomembranosa podem desencadear-se durante ou após o tratamento.

Devido à possibilidade de ocorrência de leucopenia e neutropenia, principalmente durante uma terapêutica prolongada, devem realizar-se periodicamente hemograma e avaliação da função renal e hepática.

Alguns doentes tratados com antibióticos β-lactâmicos, apresentaram manifestações hemorrágicas. Estas reacções estão por vezes associadas a alterações dos testes de coagulação, tais como tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial e agregação plaquetária, e ocorrem com maior frequência em doentes com insuficiência renal. Caso se verifiquem hemorragias, deve interromper-se a terapêutica e instituir-se tratamento adequado.

APROVADO EM
24-09-2008
INFARMED

Não deve ser posta de parte a possibilidade do aparecimento de microorganismos resistentes causadores de superinfecções, especialmente durante o tratamento prolongado. Caso tal se verifique devem instituir-se as medidas adequadas.

Tomar Piperacilina + Tazobactam Combino com outros medicamentos
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

A administração concomitante de probenecide e Piperacilina + Tazobactam Combino provoca um aumento da semivida e una redução da clearance renal da piperacilina e do tazobactam. No entanto as concentrações plasmáticas máximas de ambos os fármacos não foram afectadas. Não se verificou qualquer interacção do Piperacilina + Tazobactam Combino com a vancomicina.

A Piperacilina + Tazobactam Combino não altera significativamente a farmacocinética da tobramicina em indivíduos com função renal normal ou com insuficiência renal ligeira ou moderada. A farmacocinética da Piperacilina + Tazobactam Combino também não sofre alteração significativa pela administração da tobramicina.

A piperacilina, quando usada concomitantemente com o vecurónio, tem sido relacionada com o prolongamento do bloqueio neuromuscular do vecurónio. Devido à semelhança do seu mecanismo de acção é de esperar que o bloqueio neuromuscular provocado por qualquer relaxante muscular não despolarizante possa ser prolongado na presença da piperacilina.

Durante a administração simultânea de Piperacilina + Tazobactam Combino e heparina, anticoagulantes orais ou outros fármacos que possam afectar a coagulação sanguínea e/ou a função plaquetária, devem efectuar-se testes da coagulação com maior frequência e proceder-se à sua monitorização regular.
A piperacilina pode diminuir a excreção do metotrexato pelo que os níveis séricos do metotrexato devem ser monitorizados por forma a prevenir a sua toxicidade.

Interacções com os testes laboratoriais
Tal como acontece com as outras penicilinas, a administração de Piperacilina + Tazobactam Combino pode originar uma reacção falsa-positiva para a glucose na urina quando se usa o método de redução com cobre. Recomenda-se a utilização de testes de glucose baseados em reacções enzimáticas da glucose oxidase.

Foram notificados casos de resultados positivos com a utilização de testes EIA Platelia® Aspergillus do Bio-Rad Laboratories, em doentes tratados com Piperacilina + Tazobactam Combino, tendo-se verificado posteriormente que estes doentes não apresentavam infecção por Aspergillus. Foram notificadas reacções cruzadas com polissacáridos e polifuranoses não relacionados com Aspergillus e o teste EIA Platelia® Aspergillus do Bio-Rad Laboratories. Deste modo, resultados positivos em doentes tratados com Piperacilina + Tazobactam Combino devem ser interpretados cuidadosamente e confirmados através de outros métodos de diagnóstico.

APROVADO EM
24-09-2008
INFARMED

Gravidez e aleitamento
Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Não se encontram disponíveis estudos adequados com Piperacilina + Tazobactam Combino durante a gravidez e lactação. A piperacilina e o tazobactam atravessam a placenta. A piperacilina é excretada em baixas concentrações no leite materno; as concentrações de tazobactam no leite materno não foram estudadas.
As mulheres, durante o período de gravidez e aleitamento, só devem ser tratadas com Piperacilina +Tazobactam Combino se os benefícios terapêuticos compensarem os riscos para a doente e para o feto.

Condução de veículos e utilização de máquinas
A Piperacilina + Tazobactam Combino não afecta a capacidade de condução e utilização de máquinas.

Informações importantes sobre alguns componentes de Piperacilina + Tazobactam Combino
A Piperacilina + Tazobactam Combino contém para cada apresentação o seguinte teor de sódio:
2000 mg + 250 mg - 108 mg sódio
4000 mg + 500 mg - 216 mg sódio
Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

Nos doentes com baixas reservas de potássio, devem realizar-se determinações periódicas dos electrólitos, e deve ter-se em conta a possibilidade de hipocaliemia quer nestes doentes, quer nos que estejam a ser tratados concomitantemente com fármacos susceptíveis de diminuir os níveis de potássio.

3. COMO TOMAR PIPERACILINA + TAZOBACTAM COMBINO

Tomar Piperacilina + Tazobactam Combino sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A Piperacilina + Tazobactam Combino pode ser administrada por perfusão lenta (20 a 30 minutos), ou por injecção intravenosa lenta (durante pelo menos 3 a 5 minutos).

<u>Adultos e jovens com mais de 12 anos</u>

A posologia usual para adultos e jovens com função renal normal é de 4,5 g de Piperacilina + Tazobactam Combino, administrados de 8 em 8 horas.
A dose depende da gravidade e localização da infecção e pode variar entre 2,25 g e 4,5 g de Piperacilina + Tazobactam Combino, administrados cada 6 ou 8 horas.

Idosos

APROVADO EM
24-09-2008
INFARMED

Pode ser usada a mesma posologia de Piperacilina + Tazobactam Combino nos doentes idosos, excepto nos casos de insuficiência renal (ver abaixo).

Crianças dos 2 aos 12 anos de idade

Infecções intra-abdominais em criança:
Em crianças com idades entre os 2 e os 12 anos, com peso até 40 kg e função renal normal, a dose recomendada é de 100 mg de piperacilina/12,5 mg de tazobactam por kg de peso, de 8 em 8 horas.

Em crianças com idades entre os 2 e os 12 anos, com peso superior a 40 kg e função renal normal, deve seguir-se a posologia do adulto, isto é, 4,5 g (4 g de piperacilina/0,5 g de tazobactam) de 8 em 8 horas.
Recomenda-se a administração por perfusão (30 minutos).

Doentes com Insuficiência renal:
Adultos e jovens com mais de 12 anos

Nos doentes com insuficiência renal, ou em hemodiálise, a posologia deve ser ajustada de acordo com o grau da insuficiência. Recomendam-se as seguintes doses diárias:

Posologia para adultos com insuficiência renal

Clearance da creatinina (ml/min)	Posologia recomendada de piperacilina/tazobactam
> 40	Não é necessário ajuste posológico
20 - 40	12 g / 1,5 g / dia - doses divididas: 4 g/500 mg de 8 em 8 horas
< 20	8 g / 1 g / dia - doses divididas: 4 g/500 mg de 12 em12 horas

Nos doentes em hemodiálise a dose máxima diária é de 8 g/1 g de piperacilina/tazobactam. Além disso, como a hemodiálise remove 30%-50% da piperacilina em 4 horas, deve administrar-se após cada período de hemodiálise uma dose adicional de 2 g/250 mg de piperacilina/tazobactam. Nos doentes com insuficiência renal as determinações dos níveis séricos de piperacilina/tazobactam deverão servir de orientação no ajuste posológico.

Crianças dos 2 aos 12 anos de idade

A farmacocinética da piperacilina/tazobactam não foi estudada em doentes pediátricos com insuficiência renal. Recomenda-se o seguinte ajuste posológico:

Posologia para crianças dos 2 aos 12 anos com insuficiência renal

APROVADO EM
24-09-2008
INFARMED

Clearance da creatinina (ml/min)	Posologia recomendada de piperacilina/tazobactam
> 50	112,5 mg/kg (100 mg piperacilina/12,5 mg tazobactam) de 8 em 8 horas
≤50	78,75 mg/kg (70 mg piperacilina/8,75 mg tazobactam) de 8/8 horas

Esta alteração do esquema posológico é apenas uma aproximação. Cada doente deve ser monitorizado cuidadosamente quanto a sinais de toxicidade do fármaco. Nesses casos a dose e o intervalo posológico deverão ser ajustados.

Insuficiência hepática
Não é necessário ajuste posológico nos doentes com insuficiência hepática.

Duração do tratamento
A duração do tratamento depende da gravidade da infecção e da evolução clínica e bacteriológica do doente. Recomenda-se que o tratamento tenha a duração mínima de 5 dias e máxima de 14, considerando que a administração de Piperacilina + Tazobactam Combino deve ser mantida pelo menos 48 horas após a resolução dos sinais e dos sintomas clínicos.

Se tomar mais Piperacilina + Tazobactam Combino do que deveria
Foram notificados casos de sobredosagem com a associação piperacilina/tazobactam. Na maioria dos casos os sintomas incluíram náuseas, vómitos e diarreia, os quais foram igualmente notificados com as doses habitualmente recomendadas. Tal como acontece com as outras penicilinas, no caso de serem administradas doses superiores às recomendadas por via intravenosa, poderá ocorrer um aumento da excitabilidade neuromuscular ou mesmo convulsões (particularmente nos insuficientes renais).

O tratamento deve ser de suporte e sintomático, de acordo com o estado clínico do doente. As concentrações séricas excessivas de piperacilina e tazobactam podem ser reduzidas por hemodiálise.

Caso se tenha esquecido de tomar Piperacilina + Tazobactam Combino
Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Piperacilina + Tazobactam Combino
Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou armacêutico

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSIVEIS

APROVADO EM
24-09-2008
INFARMED

Como os demais medicamentos, Piperacilina + Tazobactam Combino pode causar efeitos secundários em algumas pessoas.

A lista das reacções adversas seguinte está organizada por sistema corporal e de acordo com a frequência como:

Muito frequentes:	>1/10
Frequentes:	>1/100, <1/10
Pouco frequentes:	>1/1.000, <1/100
Raras:	>1/10.000, <1/1.000
Muito raras:	<1/10.000

Infecções e infestações
Pouco frequentes: Candidíase (sobre-infecção)

Doenças do sangue e do sistema linfático
Pouco frequentes: Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia
Raras: Anemia, manifestações hemorrágicas (incluindo púrpura, epistaxis, tempo de hemorragia aumentado), eosinofilia, anemia hemolítica
Muito raras: Agranulocitose, teste de Coombs directo positivo, pancitopenia, tempo de tromboplastina parcial aumentado, tempo de protrombina aumentado, trombocitose

Doenças do sistema imunitário
Pouco frequentes: Reacção de hipersensibilidade
Raras: Reacção anafiláctica/ anafilactóide (incluindo choque)

Doenças do metabolismo e da nutrição
Frequentes: Hipoalbuminemia, hipoglicemia, hipoproteinemia total, hipocaliemia

Doenças do sistema nervoso
Pouco frequentes: Cefaleias, insónia

Vasculopatias
Pouco frequentes: Hipotensão, flebite, tromboflebite
Raras: Rubor

Doenças gastrointestinais
Frequentes:Diarreia, náuseas, vómitos
Pouco frequentes: Obstipação, dispepsia, icterícia, estomatite
Raras: Dor abdominal, colite pseudomembranosa

Afecções hepatobiliares
Pouco frequentes: SGOT aumentada, SGPT aumentada
Raras: Bilirrubina aumentada, fosfatase alcalina no sangue aumentada, γ-GT aumentada, hepatite

APROVADO EM
24-09-2008
INFARMED

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
Frequentes:Erupção cutânea
Pouco frequentes: Prurido, urticária
Raras: Dermatite bolhosa, eritema multiforme
Muito raras: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos
Raras: Artralgia

Doenças renais e urinárias
Pouco frequentes: Creatininemia aumentada
Raras: Nefrite intersticial, falência renal
Muito raras: Uremia aumentada

Perturbações gerais e alterações no local de administração
Pouco frequentes: Febre, reacção no local de injecção
Muito raras: Arrepios

Em doentes com fibrose quística a terapêutica com piperacilina tem sido relacionada com um aumento de incidência de febre e erupção cutânea.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR PIPERACILINA + TAZOBACTAM COMBINO

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Conservar na embalagem de origem.

A solução de Piperacilina + Tazobactam Combino deve ser utilizada no prazo de 24 horas após a reconstituição caso seja conservada a uma temperatura inferior a 25 ºC, ou no prazo de 48 horas caso seja conservada a 2ºC-8ºC (no frigorífico). As soluções não utilizadas devem ser rejeitadas.

Não utilize Piperacilina + Tazobactam Combino após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, a seguir à abreviatura VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

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

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

APROVADO EM
24-09-2008
INFARMED

Qual a composição de Piperacilina + Tazobactam Combino
As substâncias activas são a piperacilina e o tazobactam.
Cada frasco para injectáveis de 20 ml contém 2000 mg de piperacilina e 250 mg de tazobactam e cada frasco para injectáveis de 50 ml contém 4000 mg de piperacilina e 500 mg de tazobactam.
Este medicamento não contém mais nenhum excipiente

Qual o aspecto de Piperacilina + Tazobactam Combino e conteúdo da embalagem
Piperacilina + Tazobactam Combino apresenta-se como um pó para solução injectável branco a quase branco.

Medicamento sujeito a receita médica restrita a meio hospitalar.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Combino Pharm Portugal, Unipessoal, Lda.
Quinta da fonte, Rua dos Malhões, edifício D. Pedro I, escritório nº 26
2770-071 Oeiras
Portugal

Fabricante

Combino Pharm SL
Fructuós Gelabert 6-8, 08970-Sant Joan Despí.
Barcelona
Espanha

e

Mitim S.r.l
Via Cacciamali, 34-38
I-25126 Brescia
Itália

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o Titular da Autorização de Introdução no Mercado acima mencionado.

Este folheto foi aprovado pela última vez em

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

Administração Intravenosa

APROVADO EM
24-09-2008
INFARMED

Reconstituir cada frasco com o volume de solvente compatível para a reconstituição de acordo com a tabela seguinte. Agitar até completa dissolução. Após agitação constante, a reconstituição deverá ocorrer no prazo de 10 minutos.

Frasco de Piperacilina + Tazobactam Combino	Volume de solvente a adicionar a cada frasco
2000 mg + 250 mg	10 ml
4000 mg + 500 mg	20 ml

Solventes Compatíveis para Reconstituição:
Cloreto de sódio 0,9% para injectáveis
Água para injectáveis

As soluções após reconstituição devem ser retiradas do frasco por meio de uma seringa. Quando reconstituídas de acordo com as instruções propostas, o volume retirado do frasco deve conter a quantidade de piperacilina/tazobactam mencionada no rótulo.
As soluções reconstituídas podem ser posteriormente diluídas até ao volume desejado (isto é 50 ml até 150 ml) com um dos seguintes solventes compatíveis:

Cloreto de sódio 0,9% para injectáveis
Água para injectáveis (O volume máximo de água para injectáveis é de 50 ml por dose.)
Dextrose 5%
Dextrano 6% em cloreto sódico 0.9%.