piperacilina sódica + tazobactam sódico

Bula para o profissional de saúde

Pó liofilizado para solução injetável

2 g + 250 mg
4 g + 500 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

piperacilina sódica + tazobactam sódico
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES:
Pó liofilizado para solução injetável: 2 g + 250 mg: embalagem com 10 frascos-ampola.
Pó liofilizado para solução injetável: 4 g + 500 mg: embalagem com 10 frascos-ampola.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: EXCLUSIVAMENTE PARA VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS DE IDADE (vide item Indicações)

COMPOSIÇÃO:
Cada frasco-ampola de 2 g + 250 mg contém:
piperacilina sódica..... 2,085 g*
tazobactam sódico..... 268,30 mg**
*Cada 2,085 g de piperacilina sódica equivalem a 2 g de piperacilina base.
**Cada 268,30 mg de tazobactam sódico equivalem a 250 mg de tazobactam base.

Cada frasco ampola de 4 g + 500 mg contém:
piperacilina sódica .....4,17 g*
tazobactam sódico.....536,60 mg**
*Cada 4,17 g de piperacilina sódica equivalem a 4 g de piperacilina base.
**Cada 536,60 mg de tazobactam sódico equivalem a 500 mg de tazobactam base

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
A piperacilina sódica + tazobactam sódico é indicada 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.
3. Infecções intra-abdominais.
4. Infecções da pele e tecidos moles.
5. Sepse bacteriana.
6. Infecções ginecológicas, incluindo endometrite pós-parto e doença inflamatória pélvica (DIP).
7. Infecções neutropênicas febris. É recomendado o tratamento em associação a um aminoglicosídeo.
8. Infecções osteoarticulares.
9. Infecções polimicrobianas (microrganismos Gram-positivos/Gram-negativos aeróbios e anaeróbios).

Crianças (acima de 2 anos de idade)
1. Infecções neutropênicas febris em pacientes pediátricos. É recomendado o tratamento em associação a um aminoglicosídeo.
2. Infecções intra-abdominais.

Tratamento empírico de infecções graves com piperacilina sódica + tazobactam sódico pode ser iniciado antes que os resultados dos testes de sensibilidade estejam disponíveis.

Enquanto piperacilina sódica + tazobactam sódico está indicada somente para as condições listadas acima, as infecções causadas por organismos sensíveis à piperacilina também são sensíveis ao tratamento com 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 β-lactamase sensíveis à 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 à piperacilina sódica + tazobactam sódico. Devido a seu amplo espectro de ação contra organismos Gram-negativos e Gram-positivos anaeróbios e aeróbios, como mencionado acima, piperacilina sódica + tazobactam sódico é particularmente útil no tratamento de infecções mistas e no tratamento empírico antes da disponibilidade dos resultados dos testes de sensibilidade. O tratamento com 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.

A 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 piperacilina sódica + tazobactam sódico e um aminoglicosídeo devem ser utilizadas. Deve-se levar em conta a possibilidade de hipocalemia em pacientes com baixa reserva de potássio, e periódicas determinações eletrolíticas devem ser feitas nestes pacientes.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A cura ou a melhora clínica foi atingida em 85% a 94% dos pacientes com infecções 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%; $p < 0,01$) e 10 a 14 dias depois (91% vs. 83%; $p = 0,02$).

Em pacientes com pneumonia nosocomial associada à 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 ($p < 0,01$). 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%; $p \leq 0,05$). 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% ($p < 0,001$) 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 foi 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.

Referência

Perry, CM and Markham A. Piperacillin/Tazobactam. An update Review of its Use in the Treatment of Bacterial Infections. Drugs 1999; 57 (5): 805-43.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Propriedades Farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico
Antibacteriano de uso sistêmico, combinações de penicilina incluindo inibidores de ß-lactamase.

Mecanismo de Ação
O produto não contém conservantes. A sua ação farmacológica inicia-se imediatamente após a sua entrada no sangue.
A piperacilina sódica + tazobactam sódico estéril é uma associação de antibacterianos injetáveis que consiste no antibiótico semissintético piperacilina sódica e o inibidor da ß-lactamase tazobactam sódico para administração intravenosa. Assim, piperacilina/tazobactam combina as propriedades de um antibiótico de amplo espectro e um inibidor da ß-lactamase.

A piperacilina sódica exerce sua atividade bactericida pela inibição da formação do septo e da síntese da parede celular. A piperacilina e outros antibióticos ß-lactâmicos bloqueiam a etapa de transpeptidação terminal da biossíntese do peptidoglicano da parede celular em bactérias suscetíveis ao interagir com as proteínas de ligação às penicilinas (PBPs), as enzimas bacterianas responsáveis por essa reação. A piperacilina é ativa in vitro contra várias bactérias aeróbicas gram-positivas e gram-negativas e bactérias anaeróbicas.

A piperacilina apresenta atividade reduzida contra bactérias que dispõem de ß-lactamases que inativam quimicamente a piperacilina e outros antibióticos ß-lactâmicos. O tazobactam sódico, que tem muito pouca atividade antimicrobiana intrínseca, devido à sua pequena afinidade com as PBPs, pode restaurar ou potencializar a atividade da piperacilina contra muitos desses organismos resistentes. O tazobactam é um inibidor potente de muitas ß-lactamases classe A (penicilinases, cefalosporinases e enzimas com espectro estendido), apresentando atividade variável contra carbapenemases classe A e ß-lactamases classe D. O tazobactam não é ativo contra a maior parte das cefalosporinases classe C e é inativo contra metalo-ß-lactamases classe B.

Duas características da piperacilina+tazobactam levam a um aumento da atividade contra alguns organismos portadores de ß- lactamases que, quando testadas como preparações enzimáticas, são menos inibidas pelo tazobactam e outros inibidores; o tazobactam não induz ß-lactamases mediadas por cromossomos nos níveis de tazobactam alcançados com os esquemas de doses recomendados e a piperacilina é relativamente refratária à ação de algumas ß-lactamases.

Como outros antibióticos ß-lactâmicos, a piperacilina, com ou sem tazobactam, demonstra atividade bactericida dependente de tempo contra organismos suscetíveis.

Mecanismo de resistência
Existem três principais mecanismos de resistência aos antibióticos ß-lactâmicos: alterações nas PBPs-alvo resultando em redução
da afinidade ao antibiótico, destruição do antibiótico pelas ß-lactamases bacterianas e baixos níveis intracelulares de antibiótico devido à redução da captação ou efluxo ativo dos antibióticos.

Nas bactérias Gram-positivas, as mudanças nas PBPs são o mecanismo principal de resistência aos antibióticos ß-lactâmicos, incluindo piperacilina+tazobactam. Esse mecanismo é responsável pela resistência à meticilina em *Staphylococci* e pela resistência à penicilina em *Streptococcus pneumoniae* assim como *Streptococci* do grupo viridans e *Enterococci*. Também ocorre resistência causada por alterações nas PBPs em menor grau em espécies Gram-negativas fastidiosas como *Haemophilus influenzae* e *Neisseria gonorrhoeae.* A piperacilina/tazobactam não tem atividade contra cepas cuja resistência contra antibióticos ß-lactâmicos é determinada por alterações das PBPs. Como indicado acima, existem algumas ß-lactamases que não são inibidas pelo tazobactam.

Metodologia para determinação da suscetibilidade *in vitro* das bactérias a piperacilina/tazobactam
Testes de suscetibilidade devem ser conduzidos usando métodos laboratoriais padronizados, como os descritos pelo Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais (*Clinical and Laboratory Standards Institute* - CLSI). Estes incluem métodos de diluição (determinação da concentração inibitória mínima, CIM) e métodos de suscetibilidade a discos. Tanto o CLSI quanto o Comitê Europeu para Testagem da Suscetibilidade aos Antimicrobianos (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*

- EUCAST) fornecem critérios para interpretação da suscetibilidade em algumas espécies bacterianas com base nesses métodos. Deve-se observar que, para o método de difusão dos discos, o CLSI e o EUCAST usam discos com diferentes conteúdos de drogas de piperacilina e tazobactam.

Para obter informações específicas sobre os critérios interpretativos do teste de suscetibilidade e métodos de teste associados e padrões de controle de qualidade reconhecidos pelo FDA para este medicamento, consulte: https://www.fda.gov/STIC.

Os critérios do CLSI para interpretação dos testes de suscetibilidade a piperacilina+tazobactam são listados na tabela a seguir:

Critérios do CLSI para interpretação dos testes de suscetibilidade a piperacilina/tazobactam								
Patógeno	Concentração inibitória mínima (mg/L de piperacilina)[a]				Zona inibitória na difusão do disco[b] (Diâmetro mm)			
	S	SDD	I	R	S	SDD	I	R
Enterobacterales[c]	≤ 8	16		≥ 32	≥ 25	21-24		≤ 20
Pseudomonas aeruginosa[d]	≤ 16		32 - 64	≥ 128	≥ 21		15 - 20	≤ 14
Acinetobacter spp.	≤ 16		32 - 64	≥ 128	≥ 21		18 - 20	≤ 17
Alguns outros não-Enterobacterales[e]	≤16		32 - 64	≥ 128				
Haemophilus influenzae e *Haemophilus parainfluenzae*	≤ 1		-	≥ 2	≥21		-	-
Anaeróbias[f]	≤ 16		32-64	≥ 128	-		-	-

Fonte: *Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. CLSI document M100:ED32 2022*. Este documento é atualizado anualmente e pode ser acessado em http://clsim100.com/.
S = suscetível. SDD = suscetível dependente da dose. I = intermediário. R = resistente.

[a] As CIM são determinadas usando uma concentração fixa de 4 mg/L de tazobactam e variando a concentração de piperacilina.
[b] As zonas de inibição do CLSI são baseados em discos contendo100 µg de piperacilina e 10 µg de tazobactam.
[c] Os pontos de corte para suscetíveis são baseados em um regime de dosagem de 3,375-4,5 g administrado a cada 6 h como uma infusão de 30 min. Os pontos de corte para SDD são baseados em um regime de dosagem de 4,5 g administrados a cada 6 h como uma infusão de 3 h ou 4,5 g administrados a cada 8 h como uma infusão de 4 h.
[d] Os pontos de corte são baseados em um regime de dosagem de pelo menos 3 g de piperacilina administrados a cada 6 h.
[e] Consulte a Tabela 2B-5 do Documento M100 do CLSI para a lista dos organismos incluídos.
[f] Com exceção do *Bacteroides fragilis*, as CIMs são determinadas apenas pelo método de diluição em ágar.
A suscetibilidade de *Staphylococcus aureus* à piperacilina/tazobactam é determinada pela suscetibilidade à oxacilina (Tabela 2C do documento CLSI M100. *Staphylococcus spp*.).

Os procedimentos padronizados dos testes de suscetibilidade requerem a utilização de microrganismos de controle de qualidade para controlar os aspectos técnicos dos procedimentos do teste. Os microrganismos de controle de qualidade são cepas específicas com propriedades biológicas intrínsecas relacionadas aos mecanismos de resistência e às expressões genéticas dos mesmos dentro do microrganismo; as cepas específicas usadas para controle de qualidade dos testes de suscetibilidade não são clinicamente significativas.

Os organismos e as variações do controle de qualidade da piperacilina/tazobactam que devem ser utilizados com os critérios de interpretação dos testes de suscetibilidade e a metodologia do CLSI são listados na tabela a seguir:

Faixas de variação dos controles de qualidade de piperacilina/tazobactam a serem usados juntamente com os critérios do CLSI para interpretação dos testes de suscetibilidade		
Cepa para controle de qualidade	**Concentração inibitória mínima (mg/L de piperacilina)**	**Diâmetro da zona inibitória da difusão do disco (Diâmetro mm)**
Escherichia coli ATCC 25922	1 - 4	24 - 30
Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	1 - 8	25 - 33
Staphylococcus aureus ATCC 29213	0,25 - 2	-
Staphylococcus aureus ATCC 25923	-	27 - 36
Enterococcus faecalis ATCC 29212	1 - 4	
Escherichia coli ATCC 35218	0,5 - 2	24 - 30
Klebsiella pneumoniae ATCC 700603	8 - 32	
Haemophilus influenzae ATCC 49247	0,06 - 0,5	33 - 38
Bacteroides fragilis ATCC 25285	0,12 - 0,5[a]	-
Bacteroides thetaiotaomicron ATCC 29741	4 - 16[a]	-
Clostridioides (anteriormente Clostridium) difficile ATCC 700057	4 - 16[a]	
Eggerthella lenta (anteriormente Eubacterium lentum) ATCC 43055	4 - 16[a]	

Fonte: Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. CLSI document M100ED32. 2022.
[a] Esses intervalos são apenas para diluição em ágar.

EUCAST também estabeleceu pontos de corte clínicos para piperaciclina/tazobactam contra alguns organismos. Como CLSI, os critérios de sensibilidade EUCAST CIM baseiam-se em uma combinação fixa de 4 mg/L de tazobactam. No entanto, para a determinação da zona de inibição, os discos contêm 30 µg de piperacilina e 6 µg de tazobactam As tabelas de ponto de corte EUCAST v. 12.0 2022 indicam que a dosagem padrão na qual os pontos de corte são baseados é 4 g de piperacilina + 0,5 g de tazobactam IV 4 vezes ao dia ou 3 vezes por infusão prolongada de 4 horas, embora 3 vezes ao dia ~~iv~~ IV seja adequado para algumas infecções, como ITU complicada, infecções abdominais e infecções do pé diabético quando não causadas por isolados resistentes às cefalosporinas de terceira geração. Uma dosagem mais alta (4 vezes ao dia por infusão prolongada de 3 horas) pode ser indicada em alguns casos.

Os pontos de corte definidos pelo EUCAST para piperacilina+tazobactam estão listados na tabela a seguir:

EUCAST critérios interpretativos e susceptíveis da piperaciclina/tazobactam				
	Concentração inibitória mínima (mg/L de piperacilina)[a]		Zona inibitória da difusão do disco[b] (Diâmetro mm)	
Patógenos[c]	**S**	**R**	**S**	**R**
Enterobacterales (anteriormente *Enterobacteriaceae)*	≤ 8	> 8	≥ 20	< 20
Espécies de *Pseudomonas*	≤ 0,001[1]	> 16	≥ 50	< 18
Espécies de *Staphylococcus*	-[2]	-	-	
Espécies de *Enterococcus*	-[3]	-	-	
Streptococcus dos Grupos A, B, C e G	-[4]	-	-	
Streptococcus pneumoniae	-[5]	-	-	
Estreptococos do grupo *viridans*	-[6]	-	-	
Haemophilus influenzae	≤0.25	>0.25	≥27[7]	<27
Moraxella catarrhalis	-[8]	-	-	-
Bacteroides species (exceto *B. thetaiotaomicron*)	≤8	>8	≥20	<20
Prevotella species	≤0,5	>0,5	≥26	<26
Fusobacterium necrophorum	≤0,5	>0,5	≥32	<32
Clostridium perfringens	≤0,5	>0,5	≥24	<24
Cutibacterium acnes	≤0,25	>0,25	≥27	<27
Espécies de *Vibrio*	≤1	>1	≥26	<26
Achromobacter xylosoxidans	≤4	>4	≥26	<26
Sem espécie relacionada (PK-PD)	≤ 8	> 16	-	-

Fontes: EUCAST Clinical Breakpoint Table v.12.0, 1 January, 2022.
S = suscetível. R = resistente.
[a] As CIMs são determinadas usando uma concentração fixa de 4 mg/L de tazobactam variando a concentração de piperacilina.
[b] As zonas de inibição do EUCAST são baseados em discos contendo 30 µg de piperacilina e 6 µg de tazobactam.
[c] Para patógenos não especificados, uso não relacionado à espécie (PK-PD).

[1] Para vários agentes, o EUCAST introduziu pontos de corte que categorizam organismos do tipo selvagem (organismos sem mecanismos de resistência adquiridos fenotipicamente detectáveis ao agente) como "Suscetíveis, exposição aumentada (I)" em vez de "Regime de dosagem padrão suscetível (S)". Os pontos de corte suscetíveis para essas combinações de agentes do organismo são listados como pontos de corte arbitrários "fora de escala" de S ≤ 0,001 mg/L.

[2] A maioria dos *S. aureus* são produtores de penicilinases e alguns são resistentes à meticilina. Qualquer mecanismo os torna resistentes à benzilpenicilina, fenoximetilpenicilina, ampicilina, amoxicilina, piperacilina e ticarcilina. Isolados que são suscetíveis à benzilpenicilina e cefoxitina podem ser relatados como suscetíveis à todas as penicilinas. Isolados que são resistentes à benzilpenicilina, mas suscetíveis à cefoxitina, são suscetíveis às combinações de inibidores de β-lactamases, às isoxazolilpenicilinas (oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina e flucloxacilina) e nafcilina. Para agentes administrados por via oral, deve-se ter cuidado para obter exposição suficiente no local da infecção. Os isolados que apresentam resistência à cefoxitina são resistentes à todas as penicilinas. A maioria dos estafilococos são produtores de penicilinase e alguns são resistentes à meticilina. Qualquer mecanismo os torna resistentes à benzilpenicilina, fenoximetilpenicilina, ampicilina, amoxicilina, piperacilina e ticarcilina. Nenhum método atualmente disponível pode detectar de forma confiável a produção de penicilinase em todas as espécies de estafilococos, mas a resistência à meticilina pode ser detectada com cefoxitina conforme descrito. *S. saprophyticus* suscetível à ampicilina são mecA- negativos e suscetíveis à ampicilina, amoxicilina e piperacilina (sem ou com um inibidor de beta-lactamase).

[3] A suscetibilidade à ampicilina, amoxicilina e piperacilina (com e sem inibidor de beta-lactamase) pode ser inferida a partir da ampicilina. A resistência à ampicilina é incomum em *E. faecalis* (confirme com MIC), mas comum em *E. faecium*.

[4] A suscetibilidade dos estreptococos dos grupos A, B, C e G às penicilinas é inferida a partir da suscetibilidade à benzilpenicilina (outras indicações além da meningite), com exceção da fenoximetilpenicilina e da isoxazolilpenicilina para estreptococos do grupo B.

[5] O teste de triagem de disco de oxacilina 1 µg ou um teste de CIM de benzilpenicilina deve ser usado para excluir mecanismos de resistência aos beta-lactâmicos. Quando a triagem é negativa (zona de inibição de oxacilina ≥20 mm, ou CIM de benzilpenicilina ≤0,06 mg/L), todos os agentes beta-lactâmicos para os quais os pontos de corte clínicos estão disponíveis, incluindo aqueles com "Nota" podem ser relatados como suscetíveis sem testes adicionais, exceto para cefaclor, que se relatado, deve ser relatado como "suscetível, exposição aumentada" (I). Quando a triagem for positiva (zona de inibição <20 mm ou CIM de benzilpenicilina >0,06 mg/L). A adição de um inibidor de beta-lactamase não adiciona benefício clínico.

[6] A benzilpenicilina (CIM ou disco difusão) pode ser usada para rastrear a resistência à beta-lactâmicos em estreptococos do grupo viridans. Os isolados categorizados como negativos na triagem podem ser relatados como suscetíveis à agentes beta-lactâmicos para os quais os pontos de corte clínicos estão listados (incluindo aqueles com "Nota"). Isolados categorizados como positivos na triagem devem ser testados quanto à suscetibilidade à agentes individuais ou resistentes relatados. Para isolados negativos de rastreio de benzilpenicilina (zona de inibição ≥18 mm ou MIC ≤0,25 mg/L), a suscetibilidade pode ser inferida a partir de benzilpenicilina ou ampicilina. Para isolados positivos de rastreio de benzilpenicilina (zona de inibição <18 mm ou CIM >0,25 mg/L), a suscetibilidade é inferida a partir da ampicilina.

[7] O teste de triagem de disco de 1 unidade de benzilpenicilina deve ser usado para excluir mecanismos de resistência à beta- lactâmicos. Quando a triagem é negativa (zona de inibição ≥12 mm), todas as penicilinas para as quais os pontos de corte clínicos estão disponíveis, incluindo aquelas com "Nota", podem ser relatadas como suscetíveis sem testes adicionais, exceto para amoxicilina oral e amoxicilina-ácido clavulânico oral, que se relatado, deve ser relatado como "exposição suscetível e aumentada" (I). Quando a triagem é positiva (zona de inibição <12 mm). Leia a borda externa das zonas onde uma zona de inibição clara contém uma área de crescimento ao redor do disco.

[8] A suscetibilidade pode ser inferida pela amoxicilina-ácido clavulânico.

As faixas de variação de controles de qualidade definidos pelo EUCAST estão listadas na tabela abaixo:

Faixas de variação de controles de qualidade de piperacilina/tazobactam a serem usados juntamente com os critérios EUCAST para interpretação dos testes de suscetibilidade

Cepa para controle de qualidade	Concentração inibitória mínima (mg/L de piperacilina)	Diâmetro da zona inibitória do disco (mm diâmetro)
Escherichia coli ATCC 25922	1 - 4	21 – 27
Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	1 - 8	23 - 29
Haemophilus influenzae ATCC 49766	-[1]	32 - 40
Escherichia coli ATCC 35218	0,5 - 2	21 - 27
Klebsiella pneumoniae ATCC 700603	8 - 32	14 - 20

Fonte: O Comitê Europeu de Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana. A rotina e controle interno de qualidade estendido para determinação de CIM e difusão de disco, conforme recomendado pelo EUCAST. Versão 12.0, 2022. http://www.eucast.org

[1] Tanto *E. coli* ATCC 35218 quanto *K. pneumoniae* ATCC 700603 podem ser usados para verificar o componente inibidor (consulte Controle de qualidade de rotina para combinações de inibidores β-lactâmicos). Use *E. coli* ATCC 25922 para controlar o componente piperacilina (de acordo com a metodologia para *E. coli*).

[*] Dois tipos de colônia são normalmente observados para esta cepa e devem ser incluídos ao subcultivar e testar a cepa.

Espectro Antibacteriano (Agrupamentos de espécies relevantes de acordo com a suscetibilidade de piperacilina + tazobactam)

Espécies Comumente Suscetíveis

Microrganismos Gram-positivos aeróbios:
Enterococcus faecalis (apenas isolados suscetíveis à ampicilina ou penicilina)
Listeria monocytogenes
Staphylococcus aureus (apenas isolados suscetíveis à meticilina)
Staphylococcus spp., coagulase-negativa (apenas isolados suscetíveis a meticilina)
Streptococcus agalactiae (estreptococos do Grupo B)†
Streptococcus pyogenes (estreptococos do Grupo A)†

Microrganismos Gram-negativos aeróbios:
Citrobacter koseri
Haemophilus influenzae Moraxella catarrhalis Proteus mirabilis

Microrganismos Gram-positivos anaeróbios:
Clostridium spp. Eubacterium spp.
Cocos gram-positivos anaeróbicos††

Microrganismos Gram-negativos anaeróbios:
Grupo do Bacteroides fragilis Fusobacterium spp. Porphyromonas spp.
Prevotella spp.

Espécies para as quais a resistência adquirida pode ser um problema

Microrganismo Gram-positivos aeróbios:
Enterococcus faecium Streptococcus pneumoniae†† *Estreptococos do grupo viridans*††

Microrganismos Gram-negativos aeróbios:
Acinetobacter baumannii Citrobacter freundii Enterobacter spp. Escherichia coli Klebsiella pneumoniae Morganella morganii Proteus vulgaris Providencia spp. Pseudomonas aeruginosa Serratia spp

Organismos inerentemente resistentes

Microrganismos Gram-positivos aeróbios:
Corynebacterium jeikeium

Microrganismos Gram-negativos aeróbios:
Burkholderia cepacia Legionella spp. Stenotrophomonas maltophilia

Outros microrganismos: *Chlamydophila pneumoniae Mycoplasma pneumoniae*

† Estreptococos não são bactérias produtoras de β-lactamase; a resistência nesses organismos é devido a alterações nas proteínas de ligação à penicilina (PBPs) e, portanto, os isolados suscetíveis à piperacilina + tazobactam são suscetíveis à piperacilina isoladamente. A resistência à penicilina não foi relatada em *S. pyogenes*.
†† Incluindo *Anaerococcus, Finegoldia, Peptococcus, Peptoniphilus e Peptostreptococcus spp*. (CLSI M100 Ed. 29, 2019).

Propriedades Farmacocinéticas

Distribuição
Tanto a piperacilina como o tazobactam apresentam taxa de ligação às proteínas plasmáticas de aproximadamente 30%. Essa taxa de ligação da piperacilina ou do tazobactam não sofre alteração pela presença de outro composto. A taxa de ligação do metabólito do tazobactam é desprezível.
A associação piperacilina+tazobactam 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 administrada 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 da associação piperacilina+tazobactam 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 de ambos, piperacilina e tazobactam aumentaram com a diminuição da depuração renal.

Não houve alterações significantes na 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% da associação piperacilina/tazobactam 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.

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

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

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 intravenosa.

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 intravenosa.

Toxicidade Reprodutiva - Em estudos de desenvolvimento embriofetal não houve nenhuma evidência de teratogenicidade após administração intravenosa de tazobactam ou da associação; no entanto, nos ratos houve uma ligeira redução no peso corpóreo fetal em doses tóxicas maternas.
A administração intraperitonial de piperacilina+tazobactam foi associada a uma ligeira redução no tamanho da prole e um aumento da incidência de pequenas anomalias esqueléticas (atrasos na ossificação) em doses que produziram toxicidade materna. O desenvolvimento peri e pós-natal foi comprometido (peso reduzido dos filhotes, aumento ainda no nascimento, aumento na mortalidade dos filhotes) concomitante com toxicidade materna.

Prejuízo da Fertilidade - Os estudos de reprodução em ratos não revelaram nenhuma evidência de comprometimento da fertilidade causado pelo tazobactam ou pela associação quando administrado intraperitonealmente.

4. CONTRAINDICAÇÕES
O uso de piperacilina sódica + tazobactam sódico está contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a qualquer β-lactâmico (incluindo penicilinas e cefalosporinas) ou inibidores da β-lactamase.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Antes do início do tratamento com a associação piperacilina/tazobactam os pacientes devem ser questionados detalhadamente sobre reações de hipersensibilidade anteriores a penicilinas, cefalosporinas ou outros alérgenos. Reações de hipersensibilidade (anafilática/anafilactoide incluindo choque) graves e ocasionalmente fatais foram relatadas em pacientes em tratamento com penicilinas, incluindo a associação piperacilina/tazobactam. 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 associação piperacilina/tazobactam pode causar reações cutâneas graves tais como, síndrome de *Stevens-Johnson*, necrólise epidérmica tóxica, reações adversas a medicamentos com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS -) e pustulose exantemática aguda generalizada (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS). Se pacientes desenvolverem erupções cutâneas, eles devem ser monitorados cuidadosamente e piperacilina sódica + tazobactam sódico deve ser descontinuada caso as lesões progridam.

Foram observados casos de linfohistiocitose hemofagocítica (LHH) (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS) após terapia (>10 dias) com piperacilina/tazobactam, frequentemente como uma complicação de DRESS. LHH é uma ativação imune patológica que leva à inflamação sistêmica excessiva e pode ser fatal. O diagnóstico precoce e o início rápido da terapia imunossupressora são essenciais. Os sinais e sintomas característicos incluem febre, hepatoesplenomegalia, citopenias,

hiperferritinemia, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia e hemofagocitose. Se houver suspeita de piperacilina/tazobactam como possível gatilho, o tratamento deve ser interrompido.

Foi relatada rabdomiólise com o uso de piperacilina/tazobactam. Se forem observados sinais ou sintomas de rabdomiólise, piperacilina/tazobactam deve ser descontinuado e iniciada terapia apropriada.

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 antibacteriano.

Ocorreram manifestações hemorrágicas em alguns pacientes tratados com antibióticos ß-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 (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). Se essas reações ocorrerem, o antibiótico deve ser suspenso e um tratamento adequado deve ser instituído.

A piperacilina sódica + tazobactam sódico 2 mg + 250 mg contém 108 mg (4,7 mmol) de sódio/frasco-ampola.
A piperacilina sódica + tazobactam sódico 4mg + 500 mg contém 216 mg (9,4 mmol) de sódio/frasco-ampola.
A quantidade de sódio deve ser considerada quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

Pode ocorrer hipocalemia 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.

Como em qualquer outro tratamento com penicilina, complicações neurológicas na forma de convulsões (crises convulsivas) podem ocorrer quando altas doses são administradas, especialmente em pacientes com insuficiência renal. (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Como qualquer outro antibiótico, o uso dessa droga pode resultar em um aumento do crescimento de organismos não suscetíveis, incluindo fungos. Os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente durante o tratamento. Se ocorrer superinfecção, medidas apropriadas devem ser tomadas.

Para prevenir o desenvolvimento de bactérias resistentes, este medicamento deverá ser usado somente para o tratamento ou prevenção de infecções causadas ou fortemente suspeitas de serem causadas por microrganismos sensíveis a este medicamento.

Embora a associação piperacilina+tazobactam possua características de baixa toxicidade do grupo das penicilinas, recomenda-se avaliação periódica das funções orgânicas incluindo renal, hepática e hematopoiética durante tratamento prolongado.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática durante tratamento prolongado.

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

Pacientes com Insuficiência Hepática (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Insuficiência Renal
Devido à sua potencial nefrotoxicidade (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS), a associação piperacilina+tazobactam deve ser utilizada com cautela em pacientes com insuficiência renal ou em pacientes em hemodiálise. Doses intravenosas e intervalos de administração devem ser ajustados ao grau de comprometimento da função renal (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Uso em Pacientes com Insuficiência Renal para ajuste de dose).

Em uma análise secundária utilizando dados de um grande estudo multicêntrico, randomizado controlado quando a taxa de filtração glomerular (TFG) foi examinada após a administração de antibióticos utilizados com frequência em pacientes criticamente doentes, o uso da associação piperacilina/tazobactam foi associado com uma menor taxa de melhoria de TFG reversível em comparação com os outros antibióticos. Esta análise secundária concluiu que a associação

piperacilina/tazobactam foi uma causa de recuperação retardada renal nesses pacientes.

O uso combinado de piperacilina+tazobactam e vancomicina pode estar associado a um aumento da incidência de lesão renal aguda (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Fertilidade, Gravidez e Lactação
Estudos em animais não demonstraram teratogenicidade com associação piperacilina+tazobactam quando administrada intravenosamente, mas demonstraram toxicidade reprodutiva em ratos em doses tóxicas maternas quando administrada intravenosamente ou intraperitonealmente. 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.

A piperacilina sódica + tazobactam sódico é um medicamento classificado na categoria B de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

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.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.
O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas
Não foram realizados estudos que avaliam os efeitos do medicamento sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS Relaxantes musculares não despolarizantes
A piperacilina quando utilizada concomitantemente à vecurônio tem sido relacionada ao 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.

Anticoagulantes
Durante a administração simultânea de heparina, anticoagulantes orais e outros medicamentos com potencial para alterar o sistema de coagulação sanguínea, incluindo a função trombocítica, testes adequados de coagulação deverão ser realizados com maior frequência e monitorizados regularmente (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

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

Probenecida
Como ocorre com outras penicilinas, a administração concomitante de probenecida e a associação de piperacilina+tazobactam 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.

Aminoglicosídeos
A piperacilina em monoterapia ou em associação ao tazobactam não altera significantemente 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 significante com a administração da tobramicina.

Vancomicina
Estudos têm detectado um aumento da incidência de lesão renal aguda em pacientes com administração concomitante de piperacilina/tazobactam e vancomicina, em comparação com vancomicina isoladamente (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Alguns destes estudos têm relatado que a interação é vancomicina dose-dependente. As diretrizes de especialistas recomendam a administração intensiva de vancomicina e a manutenção de níveis mínimos entre 15 mg/L e 20 mg/L, o que é um aumento das recomendações previamente publicadas de concentrações mínimas alvo de 5-10 mg/L. A obtenção destas concentrações mínimas frequentemente requer que os médicos prescrevam doses de vancomicina que excedam as recomendações dos fabricantes. Portanto, é possível que, além do risco aumentado de nefrotoxicidade

induzida pela vancomicina relatada com adesão a essas diretrizes, o risco de nefrotoxicidade também possa aumentar devido à interação com piperacilina / tazobactam.

Não foram observadas interações farmacocinéticas entre a associação piperacilina/tazobactam e vancomicina.

Interações com Exames Laboratoriais
Como ocorre com outras penicilinas, a administração da associação piperacilina/tazobactam pode provocar resultado falso-positivo de glicose na urina pelo método de redução de cobre. Assim, 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 a associação piperacilina/tazobactam 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 positivos para o teste em pacientes recebendo a associação piperacilina/tazobactam devem ser cuidadosamente interpretados e confirmados por outros métodos diagnósticos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Antes da Reconstituição:
Armazenar em temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC).

Após Reconstituição: Após preparo, armazenar em temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC) por 24 horas ou armazenar em geladeira (de 2ºC a 8ºC) por 48 horas.

Após Diluição: Após preparo, armazenar em temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC) por 24 horas ou armazenar em geladeira (de 2ºC a 8ºC) por 48 horas.

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

As condições informadas para o armazenamento das soluções reconstituídas e diluídas garantem somente os aspectos físico químicos das preparações.

Do ponto de vista microbiológico elas devem ser utilizadas imediatamente e só poderão ser armazenadas conforme condições descritas, se forem manipuladas com técnicas assépticas controladas e validadas.
A garantia das condições assépticas é de inteira responsabilidade do profissional de saúde/instituição.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características do produto: pó branco, solto, contido em frasco ampola incolor livre de contaminação visível.

Após reconstituição, piperacilina sódica + tazobactam sódico apresenta-se como uma solução límpida isenta de partículas ou fibras.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Piperacilina sódica + tazobactam sódico é para uso intravenoso somente. Quando utilizado de outra forma que não a recomendada nesta bula, não há garantia de sua efetividade nem da sua segurança.

A piperacilina sódica + tazobactam sódico deve ser administrada em infusão intravenosa lenta (p.ex., de 20-30 minutos).

Duração do Tratamento:
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 intravenosa
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 em até 2 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/0,50 g)	20 mL

As soluções sabidamente compatíveis com piperacilina sódica + tazobactam para reconstituição são:
• solução de cloreto de sódio a 0,9% (solução fisiológica).
• água estéril para injetáveis.
• solução glicosada a 5% (solução de dextrose a 5%).

O tamanho da agulha para administração do medicamento deve ser escolhido de acordo com a prática do profissional de saúde baseado nas características clínicas do paciente.

Infusão Intravenosa
Cada frasco-ampola de 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 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 de piperacilina sódica + tazobactam 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 injetáveis*.
• solução glicosada a 5% (solução de dextrose a 5%).
* Volume máximo recomendado de água estéril para injeção por dose é 50 mL.

Incompatibilidades Farmacêuticas
Sempre que piperacilina sódica + tazobactam sódico for utilizado concomitantemente a outro antibiótico (p. ex., aminoglicosídeos, que não amicacina e gentamicina nas especificações recomendadas), os medicamentos devem ser administrados separadamente.
A mistura de piperacilina sódica + tazobactam sódico com um aminoglicosídeo in vitro pode inativar consideravelmente o aminoglicosídeo.

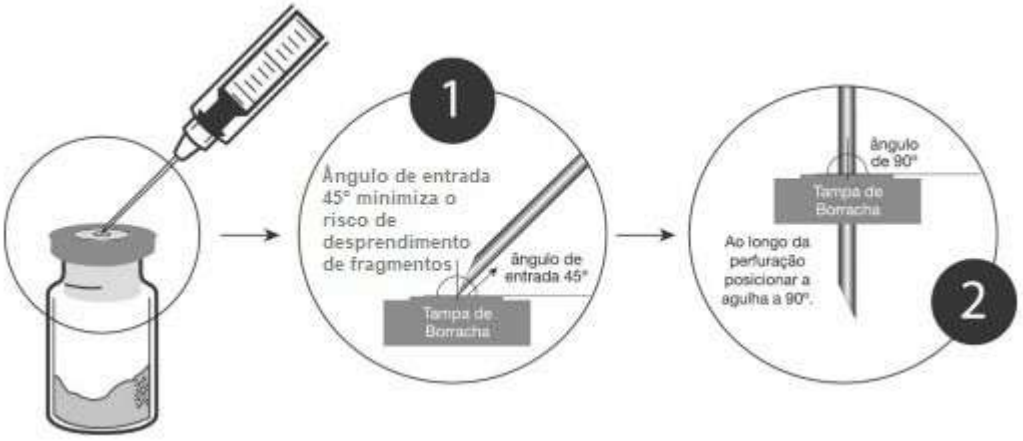
A piperacilina sódica + tazobactam sódico não deve ser misturada com outros medicamentos na mesma seringa ou no mesmo frasco de infusão, pois ainda não foi estabelecida a compatibilidade.

Devido à instabilidade química, piperacilina sódica + tazobactam sódico não deve ser usado em soluções que contenham somente bicarbonato de sódio.

A piperacilina sódica + tazobactam sódico não deve ser adicionada a sangue e derivados ou a hidrolisados de albumina.

Orientações quanto à perfuração de tampa butílicas

- A tampa butílica deve ser perfurada dentro do círculo central demarcado, inserindo assepticamente a agulha a 45° com bisel voltado para cima e, ao longo da perfuração, posicioná-lo a 90°, conforme figura abaixo;



- Se houver necessidade de mais perfurações, estas também devem ocorrer no círculo central, mas não no mesmo local perfurado anteriormente;

- É recomendado não perfurar mais de 4 vezes a área demarcada (círculo central).

De acordo com a Farmacopeia USP, é recomendada a utilização de agulha com calibre de 0,8mm para perfuração da tampa.

Referências bibliográficas:

Farmacopéia USP (*United States Pharmacopeia*) do capítulo NF 381.
Roth, Jonathan V. MD, PhD. *How to Enter a Medication Vial Without Coring. Anesthesia & Analgesia* 104. 6 (2007). P. 1615.

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, podem ser utilizadas em caso de infecções graves.

Neutropenia Pediátrica
Pacientes com neutropenia febril em combinação com um aminoglicosídeo:
Em crianças com função renal normal e menos de 50 kg, a dose deve ser ajustada para 80 mg de piperacilina/10 mg de tazobactam por quilograma de peso corporal 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 de 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
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 como a seguir:

Clearance de Creatinina (mL/min)	piperacilina + tazobactam (dose recomendada)
> 40	Nenhum ajuste de dose é necessário
20 - 40	12 g/1,5 g/dia em doses divididas 4 g/500 mg a cada 8 horas
< 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 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 piperacilina sódica + tazobactam sódico deve ser administrada após cada sessão de diálise. Para pacientes com insuficiência renal e hepática, medidas dos níveis séricos de 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 à 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 piperacilina sódica + tazobactam sódico em pacientes com insuficiência hepática.

Administração Concomitante de piperacilina sódica + tazobactam sódico com aminoglicosídeos
Devido à inativação in vitro do aminoglicosídeo pelos antibióticos β-lactâmicos, recomenda-se que piperacilina sódica + tazobactam sódico e o aminoglicosídeo sejam administrados separadamente. A piperacilina sódica + tazobactam sódico e o aminoglicosídeo devem ser reconstituídos e diluídos separadamente quando a terapia concomitante com os aminoglicosídeos for indicada **(vide item Incompatibilidades Farmacêuticas).**

9. REAÇÕES ADVERSAS

A suspeita de efeitos indesejáveis é baseada nos estudos clínicos e/ou taxas de relatos espontâneos de pós-comercialização.

Reações Adversas por Sistema de Classe de Órgãos (SOC) e categorias de frequência do Conselho das Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS) listadas em ordem decrescente de gravidade médica ou importância clínica dentro de cada categoria de frequência e SOC.

Classe de Sistema De Órgãos	**Muito Comum ≥ 1 / 10**	**Comum ≥ 1 / 100 a < 1 / 10**	**Incomum ≥ 1 / 1.000 a < 1 / 100**	**Raro ≥ 1 / 10.000 a < 1 / 1.000**	**Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)**
Infecções e Infestações		Candidíase*		Colite pseudomembranosa	

Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo		Trombocitopenia, anemia*	Leucopenia	Agranulocitose	Pancitopenia*, neutropenia, anemia hemolítica*, eosinofilia*, trombocitose*
Distúrbios do sistema imunológico					Choque anafilactoide*, choque anafilático*, reação anafilactoide*, reação anafilática*, hipersensibilidade* síndrome de Kounis*,**, linfo-histiocitose hemofagocítica*, reação de *Jarisch-Herxheimer**
Distúrbios do metabolismo e nutrição			Hipocalemia		
Distúrbios psiquiátricos		Insônia			*Delirium*
Distúrbios do sistema nervoso		Cefaleia	Crises convulsivas*		
Distúrbios vasculares			Hipotensão, flebite, tromboflebite, rubor		
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino				Epistaxe	Pneumonia eosinofílica
Distúrbios gastrintestinais	Diarreia	Dor abdominal, náusea, vômitos, constipação, dispepsia		Estomatite	
Distúrbios hepatobiliares					Hepatite*, icterícia

Distúrbios do tecido subcutâneo e pele		Erupções cutâneas, prurido	Eritema multiforme*, urticária, erupção maculopapula r*	Necrólise epidérmica tóxica*	Síndrome de *Stevens-Johnson**, reações adversas a medicamentos com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)*, pustulose exantemática aguda generalizada (PEGA)*, dermatite esfoliativa, dermatite bolhosa, doença da IgA linear* púrpura
Distúrbios do tecido conjuntivo musculoesquel ético			Artralgia, mialgia		rabdomiólise*
Distúrbios dos sistemas renal e urinário					Insuficiência renal, nefrite tubulointersticial*
Distúrbios gerais e condições no local de administração		Pirexia, reação no local da injeção	Calafrios		
Investigações		Aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase, diminuição da proteína total, diminuição da albumina sanguínea, teste de *Coombs* direto positivo, aumento da creatina sanguínea, aumento da fosfatase alcalina sanguínea, aumento da ureia sanguínea, prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativada	Diminuição da glicose sanguínea, aumento da bilirrubina sanguínea, prolongamento do tempo de protrombina		Aumento do tempo de sangramento, aumento da gama- glutamiltransferase

*Reações adversas ao medicamento (RAM) identificadas no período pós-comercialização.

** Síndrome coronariana aguda associada à uma reação alérgica.

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

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas

Há relatos de superdose da associação piperacilina/tazobactam na experiência pós-comercialização. A maioria desses eventos adversos, incluindo náuseas, vômitos e diarreia, também 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

O tratamento deve ser de suporte e sintomático de acordo com a manifestação clínica apresentada pelo paciente. Nenhum antídoto específico é conhecido. Concentrações séricas excessivas de piperacilina ou tazobactam podem ser reduzidas por hemodiálise (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

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

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0043.0810

Produzido por:
MOMENTA FARMACÊUTICA LTDA.
Rua Enéas Luis Carlos Barbanti, 216 – São Paulo – SP
CNPJ: 14.806.008/0001 -54
Indústria Brasileira

Registrado por:
EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.
Av. Vereador José Diniz, 3.465 - São Paulo - SP
CNPJ: 61.190.096/0001-92
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA
USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 06/03/2026.

eurofarma

CENTRAL DE ATENDIMENTO
www.eurofarma.com
euroatende@eurofarma.com
0800-704-3876

PAPEL
RECICLÁVEL

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovaçã	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/11/2013	0988790/13-3	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Versão Inicial	VPS	Pó liofilizado para solução injetável 2 g + 250 mg / 4 g + 500 mg
14/11/2014	0629971/15-7	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	- Dizeres legais -Interações medicamentosas -Quais os males que este medicamento pode me causar? - Reações adversas	VPS	Pó liofilizado para solução injetável 2 g + 250 mg / 4 g + 500 mg
17/09/2015	0828899/15-2	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	- Para que este medicamento é indicado? - O que devo saber antes de usar este medicamento? -Quais os males que este medicamento pode me causar? - Reações Adversas	VPS	Pó liofilizado para solução injetável 2 g + 250 mg / 4 g + 500 mg
03/08/2016	2145776/16-0	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	- Indicações - Características farmacológicas - Advertências e precauções - Posologia e modo de usar - Reações adversas	VPS	Pó liofilizado para solução injetável 2 g + 250 mg / 4 g + 500 mg
22/12/2016	2634406/16-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	-Advertências e Precauções -Posologia e Modo de Usar	VPS	Pó liofilizado para solução injetável 2 g + 250 mg / 4 g + 500 mg
28/12/2016	2661587/16-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Dizeres Legais	VPS	Pó liofilizado para solução injetável 2 g + 250 mg / 4 g + 500 mg
22/03/2018	0223202/18-2	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	- O que devo saber antes de usar este Medicamento? - como devo usar este medicamento? - advertências e precauções - interações medicamentosas - posologia	VPS	Pó liofilizado para solução injetável 2 g + 250 mg / 4 g + 500 mg

04/12/2018	1140450/18-7	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	- quais os males que este medicamento pode causar? - reações adversas	VPS	Pó liofilizado para solução injetável 2 g + 250 mg / 4 g + 500 mg
07/06/2019	0505308/19-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	- Composição - advertências e precauções - reações adversas -dizeres legais	VPS	Pó liofilizado para solução injetável 2 g + 250 mg / 4 g + 500 mg
23/11/2020	4125913/20-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	3. Caracterícscticas farmacológicas 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações Adversas	VPS	Pó liofilizado para solução injetável 2 g + 250 mg / 4 g + 500 mg
18/12/2020	4481001/20-6	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	8. Posologia e modo de usar	VPS	Pó liofilizado para solução injetável 2 g + 250 mg / 4 g + 500 mg
23/12/2020	4555432/20-3	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	8. Posologia e modo de usar	VPS	Pó liofilizado para solução injetável 2 g + 250 mg / 4 g + 500 mg
12/02/2021	0576653/21-2	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	. Características farmacológicas 7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	Pó liofilizado para solução injetável 2 g + 250 mg / 4 g + 500 mg
07/12/2021	4853925/21-0	10452 – GENÉRICO– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas	VPS	Pó liofilizado para solução injetável 2 g + 250 mg / 4 g + 500 mg
12/12/2022	5041563/22-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	3. Características Farmacológicas Dizeres Legais	VPS	Pó liofilizado para solução injetável 2 g + 250 mg / 4 g + 500 mg

17/11/2023	1276179/23-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	1. Indicações 3. Características Farmacológicas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas Dizeres Legais	VPS	Pó liofilizado para solução injetável 2 g + 250 mg / 4 g + 500 mg
04/03/2024	0260114/24-3	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	5. Advertências e Precauções 9. Reações adversas Dizeres Legais	VPS	Pó liofilizado para solução injetável 2 g + 250 mg / 4 g + 500 mg
18/07/2024	0982607/24-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	7. Cuidados de Armazenamento do medicamento 9. Reações adversas Dizeres Legais	VPS	Pó liofilizado para solução injetável 2 g + 250 mg / 4 g + 500 mg
13/09/2024	1263685242	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	5. Advertências e Precauções Dizeres Legais	VPS	Pó liofilizado para solução injetável 2 g + 250 mg / 4 g + 500 mg
08/01/2026	0018870261	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	5. Advertências e Precauções 8. Posologia e modo de usar Dizeres legais	VPS	Pó liofilizado para solução injetável 2 g + 250 mg / 4 g + 500 mg
-	-	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	5. Advertências e Precauções 9. Reações adversas Dizeres legais	VPS	Pó liofilizado para solução injetável 2 g + 250 mg / 4 g + 500 mg