**piperacilina sódica e tazobactam sódico**
**“Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999”**

Antibióticos do Brasil

**Pó para solução injetável**

**2g + 250 mg e 4 g + 500 mg**

**piperacilina sódica e tazobactam sódico**
**"Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999"**

**I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**
**Nome genérico:** piperacilina sódica e tazobactam sódico

**APRESENTAÇÕES**
**piperacilina e tazobactam 2 g + 250 mg:** pó para solução injetável. Embalagem com 10 frascos-ampola.
**piperacilina e tazobactam 4 g + 500 mg:** pó para solução injetável. Embalagem com 10 frascos-ampola.

**VIA INTRAVENOSA**
**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS DE IDADE** (vide **1. INDICAÇÕES**)

**COMPOSIÇÃO**
**piperacilina e tazobactam 2 g + 250 mg:** cada frasco-ampola de dose única contém 2,0849 g de piperacilina sódica equivalente a 2 g de piperacilina e 268,3 mg de tazobactam sódico equivalente a 250 mg de tazobactam.
**piperacilina e tazobactam 4 g + 500 mg:** cada frasco-ampola de dose única contém 4,1698 g de piperacilina sódica equivalente a 4 g de piperacilina e 536,6 mg de tazobactam sódico equivalente a 500 mg de tazobactam.

O medicamento não contém excipientes ou conservantes.

**II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**
A piperacilina sódica e 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, suscetíveis à piperacilina e 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 e tazobactam sódico pode ser iniciado antes que os resultados dos testes de suscetibilidade estejam disponíveis.

Enquanto piperacilina sódica e tazobactam sódico está indicada somente para as condições listadas acima, as infecções causadas por organismos suscetíveis à piperacilina também são suscetíveis ao tratamento com piperacilina sódica e tazobactam sódico devido à presença de piperacilina.

Portanto, o tratamento de infecções mistas causadas por organismos suscetíveis à piperacilina e organismos produtores de betalactamase suscetíveis à piperacilina sódica e tazobactam sódico não necessitam da adição de outro antibiótico.

Testes apropriados de cultura e suscetibilidade devem ser realizados antes do tratamento para identificar os organismos causadores das infecções e para determinar sua suscetibilidade à piperacilina sódica e tazobactam sódico. Devido a seu amplo espectro de ação contra organismos Gram-negativos e Gram-positivos anaeróbicos e aeróbicos, como mencionado acima, piperacilina sódica e tazobactam sódico é particularmente útil no tratamento de infecções mistas e no tratamento empírico antes da disponibilidade dos resultados dos testes de suscetibilidade. O tratamento com piperacilina sódica e 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 e 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 suscetibilidade estejam disponíveis, a terapia antimicrobiana deve ser ajustada.

No tratamento de pacientes neutropênicos, doses terapêuticas completas de piperacilina sódica e 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 e tazobactam. Na dose de 3/0,375 g a cada 6 horas, piperacilina e tazobactam foi significativamente mais eficaz que ticarcilina e 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 e tazobactam e ticarcilina e ácido clavulânico, respectivamente (p menor que 0,01). A associação piperacilina e tazobactam também atingiu uma taxa de erradicação bacteriana significativamente mais elevada do que ticarcilina e 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 e 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 e tazobactam e dos tratados com ceftazidima, 6 a 8 dias após o final do tratamento. A eficácia da piperacilina e tazobactam foi semelhante à de imipeném e cilastatina em pacientes com pneumonia nosocomial. Em pacientes com bronquite purulenta aguda adquirida no hospital ou pneumonia bacteriana aguda, piperacilina e 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 e tazobactam. A eficácia clínica da piperacilina e tazobactam foi semelhante à da clindamicina + gentamicina e em 1 estudo foi significativamente melhor que a de imipeném e cilastatina 0,5 g, a cada 8 horas (uma dose mais baixa que a recomendada em países fora da Escandinávia). A associação piperacilina e 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 e 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 e tazobactam + amicacina do que nos tratados com ceftazidima + amicacina (61% *vs.* 45% ou 54%; $p \leq$ a 0,05). Em pacientes semelhantes, a piperacilina e tazobactam em associação à gentamicina foi significativamente mais eficaz que a piperacilina e gentamicina; as taxas de resposta clínica de 83% e 48% ($p < 0,001$) foram relatadas em 72 horas.

A eficácia da piperacilina e 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 e 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 e 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 e 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, C.M. and Markham A. Piperacillin/tazobactam. An update Review of its Use in the Treatment of Bacterial Infections. Drugs 1999;57 (5): 805-843.

**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

**Propriedades Farmacodinâmicas**

**Grupo farmacoterapêutico**

Antibacteriano de uso sistêmico, combinações de penicilina incluindo inibidores de betalactamase.

**Mecanismo de Ação**

O produto não contém conservantes. A sua ação farmacológica inicia-se imediatamente após a sua entrada no sangue.

A piperacilina sódica e tazobactam sódico é uma associação de antibacterianos injetáveis que consiste no antibiótico semissintético piperacilina sódica e o inibidor da betalactamase tazobactam sódico para administração intravenosa. Assim, piperacilina e tazobactam combina as propriedades de um antibiótico de amplo espectro e um inibidor da betalactamase.

A piperacilina sódica exerce sua atividade bactericida pela inibição da formação do septo e da síntese da parede celular. A piperacilina e outros antibióticos betalactâmicos 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 betalactamases que inativam quimicamente a piperacilina e outros antibióticos betalactâmicos. O tazobactam sódico, que tem 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 betalactamases classe A (penicilinases, cefalosporinases e enzimas com espectro estendido), apresentando atividade variável contra carbapenemases classe A e betalactamases classe D. O tazobactam não é ativo contra a maior parte das cefalosporinases classe C e é inativo contra metalo-betalactamases classe B.

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

Como outros antibióticos betalactâmicos, 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 betalactâmicos: alterações nas PBPs-alvo resultando em redução da afinidade ao antibiótico, destruição do antibiótico pelas betalactamases 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 betalactâmicos, incluindo piperacilina e 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 e tazobactam não tem atividade contra cepas cuja resistência contra antibióticos betalactâmicos é determinada por alterações das PBPs. Como indicado acima, existem algumas betalactamases que não são inibidas pelo tazobactam.

**Metodologia para determinação da suscetibilidade *in vitro* das bactérias a piperacilina e 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 e tazobactam são listados na tabela a seguir:

| **Critérios do CLSI para interpretação dos testes de suscetibilidade a piperacilina e tazobactam** | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Patógeno** | **Concentração inibitória mínima (CIM) em 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 CIMs 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 baseadas em discos contendo 100 mcg de piperacilina e 10 mcg 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 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 e 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 e 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<br>[a] Esses intervalos são apenas para diluição em ágar. | | |

EUCAST também estabeleceu pontos de corte clínicos para piperacilina e tazobactam contra alguns organismos. Como CLSI, os critérios de suscetibilidade 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 mcg de piperacilina e 6 mcg 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 seja adequado para algumas infecções, como ITU complicada, - infecções abdominais e infecções do pé diabético quando 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 e tazobactam estão listados na tabela a seguir:

| **EUCAST critérios interpretativos e suscetíveis da piperacilina e tazobactam** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Patógenos[c]** | **Concentração inibitória mínima (mg/L de piperacilina)[a]** | | **Zona inibitória da difusão do disco[b] (Diâmetro mm)** | |
| | **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 CMIs 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 mcg de piperacilina e 6 mcg 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 a benzilpenicilina e cefoxitina podem ser relatados como suscetíveis a todas as penicilinas. Isolados que são resistentes à benzilpenicilina, mas sucetiveis à cefoxitina são suscetíveis às combinações de inibidores de beta-lactamases, as 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 a todas as penicilinas. A maioria dos estafilococos são produtores de penicilinase e alguns são resistentes à meticilina. Qualquer mecanismo os torna resistentes a benzilpenicilina, fenoximetilpenicilina, ampicilina, amoxilina, 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, amoxilina 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 mcg ou um teste de CIM de benzilpenicilina deve ser usado para excluir mecanismos de resistência aos betalactâmicos. 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 a beta-lactâmicos em estreptococos do grupo *viridans.* Os isolados categorizados como negativos na triagem podem ser relatados como suscetíveis a 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 a 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 a 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 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 beta-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 e 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 anaeróbios††

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**

Microrganismos 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 betalactamase; 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 e 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 sódica e tazobactam sódico a indivíduos saudáveis, a meia-vida plasmática da piperacilina e do tazobactam variou de 0,7 a 1,2 horas 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 sódica e 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.

**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 e 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 e 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 intraperitoneal de piperacilina e 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 e tazobactam sódico está contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a qualquer betalactâmico (incluindo penicilinas e cefalosporinas) ou inibidores da betalactamase.

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Antes do início do tratamento com a associação piperacilina sódica e tazobactam sódico, 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 sódica e 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 associação piperacilina e 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 – *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) e pustulose exantemática aguda generalizada (vide Item **"9. REAÇÕES ADVERSAS"**). Se pacientes desenvolverem erupções cutâneas, eles devem ser monitorados cuidadosamente e piperacilina sódica e tazobactam sódico deve ser descontinuado caso as lesões progridam.

Foram observados casos de linfo-histiocitose 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 e tazobactam. Se forem observados sinais ou sintomas de rabdomiólise, piperacilina e 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 betalactâmicos. 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 e tazobactam sódico 2 g + 250 mg contém 107,95 mg (4,70 mmol) de sódio por frasco-ampola e a piperacilina sódica e tazobactam sódico 4 g + 500 mg contém 215,89 mg (9,39 mmol) de sódio por frasco-ampola, o que deve ser considerado 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 piperacilina sódica e 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.

**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 e 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 e 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 e tazobactam foi uma causa de recuperação retardada renal nesses pacientes.

O uso combinado de piperacilina e 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 a associação piperacilina e 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 e 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.

**Uso na gravidez: categoria de risco B.**

**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.

**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.**

As mulheres lactantes devem ser tratadas apenas se os benefícios previstos superarem os possíveis riscos à mulher e à criança.

**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 ao 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 piperacilina sódica e 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.

**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 e 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 e tazobactam.

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

**Interações com Exames Laboratoriais**

Como ocorre com outras penicilinas, a administração de piperacilina sódica e tazobactam sódico 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 piperacilina sódica e 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 positivos para o teste em pacientes recebendo piperacilina sódica e tazobactam sódico devem ser cuidadosamente interpretados e confirmados por outros métodos diagnósticos.

**7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

A piperacilina sódica e tazobactam sódico deve ser armazenada em temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC) antes da reconstituição. Proteger da luz e umidade.
Este medicamento possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

**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.**

**Após preparo (reconstituição/diluição), armazenar em temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC) por até 24 horas ou em geladeira (de 2ºC a 8ºC) por até 48 horas**. (ver item "**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**")

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.

**Características físicas e organolépticas**

A piperacilina sódica e tazobactam sódico é um pó cristalino branco a quase branco. Após reconstituição, piperacilina sódica e tazobactam sódico apresenta-se como uma solução incolor a amarelo claro livre de partículas não dissolvidas.

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

**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

**Modo de usar**

A piperacilina sódica e 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 e tazobactam sódico deve ser administrado 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 INTRAVENO**

ATENÇÃO: frequentemente os hospitais reconstituem produtos injetáveis utilizando agulhas 40x12, que aumentam a incidência de pequenos fragmentos de rolha serem levados para dentro do frasco durante o procedimento. Agulhas 30x8 ou 25x8, embora dificultem o processo de reconstituição, têm menor probabilidade de carregarem partículas de rolhas para dentro dos frascos. Deve-se, no entanto, sempre inspecionar visualmente os produtos antes da administração, descartando-os se contiverem partículas.
O produto preparado em capela de fluxo unidirecional (laminar) validado pode ser armazenado pelos tempos descritos a seguir. Para produtos preparados fora desta condição, recomenda-se o uso imediato.

**INFUSÃO INTRAVENOSA**

**Reconstituição**

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 sódica/ tazobactam sódico)** | **Volume do diluente a ser adicionado ao frasco-ampola** |
|---|---|
| 2,25 g (2 g + 250 mg) | 10 mL |
| 4,5 g (4 g + 500 mg) | 20 mL |

As soluções sabidamente compatíveis com piperacilina sódica e tazobactam sódico para reconstituição são:

- solução de cloreto de sódio 0,9% (solução fisiológica)
- água para injetáveis
- solução de glicose 5% (solução de dextrose 5%)

**ATENÇÃO: a solução de Ringer com Lactato é incompatível para a reconstituição de piperacilina sódica e tazobactam sódico.**

Após a reconstituição de piperacilina sódica e 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. Após a reconstituição de piperacilina sódica e tazobactam sódico 4,5 g com 20 mL de diluente, espera-se um volume final aproximado de 23 mL de solução dentro do frasco.

**Diluição**
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 e tazobactam sódico deve ser diluída ao volume desejado (p.ex., de 50 mL a 150 mL) com um dos diluentes compatíveis para uso intravenoso mencionados a seguir:
- solução de cloreto de sódio 0,9% (solução fisiológica)
- água para injetáveis*
- solução de glicose 5% (solução de dextrose 5%)

* Volume máximo recomendado de água para injetáveis por dose é 50 mL.

**ATENÇÃO: a solução de Ringer com Lactato é incompatível para a diluição de piperacilina sódica e tazobactam sódico.**

**Conservação e Estabilidade**
O produto preparado em capela de fluxo unidirecional (laminar) qualificado pode ser armazenado pelos tempos descritos a seguir. Para produtos preparados fora desta condição, recomenda-se o uso imediato.

A solução reconstituída/diluída de piperacilina sódica e tazobactam sódico mantém a estabilidade física e química por até 24 horas quando armazenada em temperatura ambiente (de 15ºC a 30°C) ou por até 48 horas quando armazenada em geladeira (de 2ºC a 8°C).

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.

**Incompatibilidades Farmacêuticas**
Sempre que piperacilina sódica e tazobactam sódico for utilizado concomitantemente a outro antibiótico (p. ex., aminoglicosídeos), os medicamentos devem ser administrados separadamente. A mistura de piperacilina sódica e tazobactam sódico com um aminoglicosídeo *in vitro* pode inativar consideravelmente o aminoglicosídeo.
A piperacilina sódica e 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 e tazobactam sódico não deve ser usado em soluções que contenham somente bicarbonato de sódio.
A piperacilina sódica e tazobactam sódico não deve ser adicionada a sangue e derivados ou a hidrolisados de albumina.

**A solução de Ringer com Lactato é incompatível com piperacilina sódica e tazobactam sódico.**

**Posologia**
**Adultos e crianças acima de 12 anos de idade:** em geral, a dose diária total recomendada é de 12 g de piperacilina e 1,5 g de tazobactam divididos em doses a cada 6 ou 8 horas. Doses tão elevadas quanto 18 g de piperacilina e 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 e 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 e 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**
A piperacilina sódica e 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 e tazobactam (dose recomendada) |
|---|---|
| > 40 | Nenhum ajuste de dose é necessário |
| 20 – 40 | 12 g/1,5 g/dia em doses divididas<br>4 g/500 mg a cada 8 horas |
| < 20 | 8 g/1 g/dia em doses divididas<br>4 g/500 mg a cada 12 horas |

Para pacientes em hemodiálise, a dose diária máxima é 8 g de piperacilina/1 g de tazobactam. Além disso, uma vez que a hemodiálise remove 30% - 50% de piperacilina em 4 horas, uma dose adicional de 2 g de piperacilina/250 mg de tazobactam deve ser administrada após cada sessão de diálise. Para pacientes com insuficiência renal e hepática, medidas dos níveis séricos de piperacilina sódica e 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 e tazobactam sódico em pacientes com insuficiência hepática.

**Administração concomitante de piperacilina sódica e tazobactam sódico com aminoglicosídeos**
Devido à inativação *in vitro* do aminoglicosídeo pelos antibióticos betalactâmicos, recomenda-se que a piperacilina sódica e tazobactam sódico e o aminoglicosídeo sejam administrados separadamente. A piperacilina sódica e 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*, trombocitose*, eosinofilia* |

| 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) |
|---|---|---|---|---|---|
| **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, vômitos, constipação, náusea, dispepsia | | estomatite | |
| **Distúrbios hepatobiliares** | | | | | hepatite*, icterícia |
| **Distúrbios do tecido subcutâneo e pele** | | erupções cutâneas, prurido | eritema multiforme*, urticária, erupção maculopapular* | 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 e musculoesquelético** | | | artralgia, mialgia | | rabdomiólise* |
| **Distúrbios dos sistemas renal e urinário** | | | | | insuficiência renal, nefrite túbulo-intersticial* |

| 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) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Distúrbios gerais e condições no local de administração** | | pirexia, reação no local da injeção | calafrios | | |
| **Investigações** | | aumento da alanina aminotransferase, aumento do 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-glutamil-transferase |

*Reações adversas ao medicamento (RAM) identificadas no período pós-comercialização.
** Síndrome coronariana aguda associada a 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 de piperacilina sódica e tazobactam sódico 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 (ver 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.**

**III - DIZERES LEGAIS**

Registro: 1.5562.0034

Produzido por:
Aurobindo Pharma Limited
Hyderabad – Índia

Importado por:
Impomed Comercial Importadora e Exportadora Ltda.
Estrada Municipal Vereador Klaus Lennertz, 1440
Garuva – SC

Registrado por:
Antibióticos do Brasil Ltda.
Rod. Professor Zeferino Vaz, SP-332, Km 135
Cosmópolis – SP
CNPJ 05.439.635/0001-03

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO – COM RETENÇÃO DA RECEITA**

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

**IB060326**






**Histórico de Alteração da Bula**
**Anexo B**

| Dados da Submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Data do expediente** | **No. Expediente** | **Assunto** | **Data do expediente** | **No. do expediente** | **Assunto** | **Data de aprovação** | **Itens de Bula** | **Versões (VP/VPS)** | **Apresentações relacionadas** |
| | | 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 para solução injetável 2g + 250mg e 4g + 500mg |
| 07/08/2024 | 1079436/24-3 | 10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | Não Aplicável | Não Aplicável | Não Aplicável | Não Aplicável | 5. Advertências e Precauções | VPS | Pó para solução injetável 2g + 250mg e 4g + 500mg |
| 22/07/2024 | 0993013/24-4 | 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 para solução injetável 2g + 250mg e 4g + 500mg |
| 23/05/2024 | 0690492/24-3 | 10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | Não Aplicável | Não Aplicável | Não Aplicável | Não Aplicável | 9. Reações Adversas | VPS | Pó para solução injetável 2g + 250mg e 4g + 500mg |
| 28/02/2024 | 0236691/24-4 | 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 9. Reações Adversas | VPS | Pó para solução injetável 2g + 250mg e 4g + 500mg |
| 04/12/2023 | 1368543/23-5 | 10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | Não Aplicável | Não Aplicável | Não Aplicável | Não Aplicável | 9. Reações Adversas | VPS | Pó para solução injetável 2g + 250mg e 4g + 500mg |
| 14/12/2022 | 5051145/22-1 | 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 | VPS | Pó para solução injetável 2g + 250mg e 4g + 500mg |
| 28/10/2021 | 4266484/21-6 | 10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | Não Aplicável | Não Aplicável | Não Aplicável | Não Aplicável | 9. Reações Adversas | VPS | Pó para solução injetável 2g + 250mg e 4g + 500mg |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 11/11/2020 | 3963305/20-5 | 10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | Não Aplicável | Não Aplicável | Não Aplicável | Não Aplicável | 3. Características Farmacológicas | VPS | Pó para solução injetável 2g + 250mg e 4g + 500mg |
| 05/07/2020 | 0593628/19-4 | 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. | VPS | Pó para solução injetável 2g + 250mg e 4g + 500mg |
| 29/11/2018 | 1127748/18-3 | 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 9. Reações Adversas | VPS | Pó para solução injetável 2g + 250mg e 4g + 500mg |
| 22/03/2018 | 0222140/18-3 | 10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | Não Aplicável | Não Aplicável | Não Aplicável | Não Aplicável | 5. Advertências e Precauções; 6. Interações Medicamentosas; 8. Posologia e Modo de Usar e 9. Reações Adversas. | VPS | Pó para solução injetável 2g + 250mg e 4g + 500mg |
| 19/12/2016 | 2616708/16-5 | 10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | Não Aplicável | Não Aplicável | Não Aplicável | Não Aplicável | Adequação do texto de bula ao novo medicamento de referência eleito conforme lista B de medicamento de referência atualizada em 28/09/2016. | VPS | Pó para solução injetável 2g + 250mg e 4g + 500mg |
| 03/05/2016 | 1663863/16-8 | 10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | Não Aplicável | Não Aplicável | Não Aplicável | Não Aplicável | Identificação do Medicamento; 1. Indicações; 3. Características Farmacológicas; 5. Advertências e Precauções; 8. Posologia e Modo de Usar; 9. Reações Adversas e Dizeres Legais. | VPS | Pó para solução injetável 2g + 250mg e 4g + 500mg |
| 14/01/2015 | 1163435/16-9 | 10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | Não Aplicável | Não Aplicável | Não Aplicável | Não Aplicável | Apresentações; Composição; 6. Interações Medicamentosas; 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento; 8. Posologia e Modo de usar; 10. Superdose e Dizeres Legais. | VPS | Pó para solução injetável 2g + 250mg e 4g + 500mg |
| 01/09/2015 | 0778837/15-1 | 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; 5. Advertências e Precauções; 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento; 8. Posologia e Modo de Usar; 9. Reações Adversas. | VPS | Pó para solução injetável 2g + 250mg e 4g + 500mg |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 20/01/2014 | 0044105/14-8 | 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 para solução injetável 2g + 250mg e 4g + 500mg |
| 20/01/2013 | 0044105/14-8 | 10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | Não Aplicável | Não Aplicável | Não Aplicável | Não Aplicável | Identificação do medicamento; Apresentações; Composição; 1. Indicações; 2. Resultados de Eficácia; 3. Características Farmacológicas; 4. Contraindicações, 5. Advertências e Precauções; 6. Interações Medicamentosas; 7. Cuidados de armazenamento do medicamento; 8. Posologia e Modo de usar; 9. Reações Adversas; 10. Superdose. | VPS | Pó para solução injetável 2g + 250mg e 4g + 500mg |