



## **piperacilina sódica + tazobactam sódico**

Bula para o profissional da 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 USO INTRAVENOSO

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS DE IDADE (vide item “1. 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 sódica + tazobactam sódico 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. Sepses 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 indicado 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 beta-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 hipocalcemia 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 sódico 4/0,5 g, 4x/dia + amicacina 7,5 mg/kg, 2x/dia, foi no mínimo tão eficaz quanto ceftazidima 1 g, 4x/dia + 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 sódico 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 + 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  $\beta$ -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  $\beta$ -lactamase tazobactam sódico para administração intravenosa. Assim, piperacilina sódica + tazobactam sódico combina as propriedades de um antibiótico de amplo espectro e um inibidor da  $\beta$ -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  $\beta$ -lactâmicos bloqueiam a etapa de transpeptidação terminal da biossíntese do peptidoglicano da parede celular em organismos 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  $\beta$ -lactamases que inativam quimicamente a piperacilina e outros antibióticos  $\beta$ -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  $\beta$ -lactamases classe A (penicilinases, cefalosporinas e enzimas com espectro estendido), apresentando atividade variável contra carbapenemases classe A e  $\beta$ -lactamases classe D. O tazobactam não é ativo contra a maior parte das cefalosporinas classe C e é inativo contra metalo- $\beta$ -lactamases classe B.

Duas características da piperacilina/tazobactam levam a um aumento da atividade contra alguns organismos portadores de  $\beta$ -lactamases que, quando testadas como preparações enzimáticas, são menos inibidas pelo tazobactam e outros inibidores; o tazobactam não induz  $\beta$ -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  $\beta$ -lactamases.

Como outros antibióticos  $\beta$ -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  $\beta$ -lactâmicos: alterações nas PBPs-alvo resultando em redução da afinidade ao antibiótico, destruição do antibiótico pelas  $\beta$ -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 primário de resistência aos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, incluindo piperacilina/tazobactam. Esse mecanismo é responsável pela resistência à meticilina em *staphylococci* e pela resistência à penicilina em *Streptococcus pneumoniae* e *streptococci* do grupo viridans. Também ocorre resistência causada por alterações nas PBPs em espécies Gram-negativas fastidiosas como *Haemophilus influenzae* e *Neisseria gonorrhoeae*. A piperacilina/tazobactam não tem atividade contra cepas cuja resistência contra antibióticos  $\beta$ -lactâmicos é determinada por alterações das PBPs. Como indicado acima, existem algumas  $\beta$ -lactamases que não são inibidas pelo tazobactam.

### Metodologia para determinação da suscetibilidade in vitro das bactérias a piperacilina/tazobactam sódico

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 conteúdos diferentes de drogas.

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

#### CRITÉRIOS DO CLSI PARA INTERPRETAÇÃO DOS TESTES DE SUSCETIBILIDADE A PIPERACILINA/AZOBACTAM

Patógeno	Concentração inibitória mínima - CIM (mg/L de piperacilina) <sup>a</sup>			Zona inibitória na difusão do disco <sup>b</sup> (Diâmetro mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Enterobacteriaceae</i> e <i>Acinetobacter baumannii</i>	≤ 16	32 - 64	≥ 128	≥ 21	18 - 20	≤ 17
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 16	32 - 64	≥ 128	≥ 21	15 - 20	≤ 14

	-	-	-	≥ 21	18 - 20	≤ 17
Determinados bacilos Gram-negativos não - fastidiosos <sup>c</sup>						
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1	-	≥ 2	≥ 21	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 8	-	≥ 16	≥ 18	-	≤ 17
Grupo <i>Bacteroides fragilis</i> <sup>d</sup>	≤ 32	64	≥ 128	-	-	-

Fonte: *Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 22<sup>nd</sup> Informational Supplement*. CLSI document M100-S22. CLSI, Wayne, PA, 2012.

S = suscetível. I = intermediário. R = resistente.

<sup>a</sup>As CIMs são determinadas usando uma concentração fixa de 4 mg/L de tazobactam e variando a concentração de piperacilina.

<sup>b</sup>Os critérios de interpretação do CLSI são baseados em discos contendo 100 µg de piperacilina e 10 µg de tazobactam.

<sup>c</sup> Consulte a Tabela 2B-5 do Documento M100-S22 do CLSI para a lista dos organismos incluídos.

<sup>d</sup> Com exceção do *Bacteroides fragilis* em si, as CIMs são determinadas apenas pela diluição em ágar.

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 - CIM (mg/L de piperacilina)	Diâmetro da zona inibitória da difusão do disco (Diâmetro mm)
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	1 - 4	24 - 30
<i>Escherichia coli</i> ATCC 35218	0,5 - 2	24 - 30
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	1 - 8	25 - 33
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	0,06 - 0,5	33 - 38
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,25 - 2	-
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	-	27 - 36
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	0,12 - 0,5 <sup>a</sup>	-
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	4 - 16 <sup>a</sup>	-

Fonte: *Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 22<sup>nd</sup> Informational Supplement*. CLSI document M100-S22. CLSI, Wayne, PA, 2012.

<sup>a</sup> Apenas diluição em ágar.

EUCAST também estabeleceu pontos de corte clínicos para piperacilina/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. O documento racional de EUCAST para piperacilina/tazobactam determina que pontos

de corte para *Pseudomonas aeruginosa* é aplicável para a dosagem de 4 g, 4 vezes ao dia, enquanto que os pontos de corte breakpoints para os outros organismos são baseados em 4 g, 3 vezes ao dia.

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

EUCAST critérios interpretativos e suscetíveis da piperacilina/tazobactam				
Patógenos	Concentração inibitória mínima - CIM (mg/L de piperacilina) <sup>a</sup>		Zona inibitória da difusão do discob (Diâmetro mm)	
	S	R	S	R
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 8	> 16	≥ 20	< 17
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 16	> 16	≥ 19	< 19
Anaeróbicos Gram-positivos	≤ 8	> 16	-	-
Anaeróbicos Gram-negativos	≤ 8	> 16	-	-
Sem espécie relacionada	≤ 4	> 16	-	-

Fontes: EUCAST *Clinical Breakpoint Table* v. 2.0, 1 January, 2012.

Piperacillin-tazobactam: Rationale for the EUCAST clinical breakpoints, version 1.0, 22 November 2010.  
 S = suscetível. R = resistente.

<sup>a</sup> As MICs são determinadas usando uma concentração fixa de 4 mg/L de tazobactam variando a concentração de piperacilina.

<sup>b</sup> Os critérios de interpretação do EUCAST são baseados em discos contendo 30 µg de piperacilina e 6µg de tazobactam.

Pelo EUCAST, espécies sem ponto de corte para piperacilina /tazobactam ; a suscetibilidade para *Staphylococci* é inferida a partir da suscetibilidade à cefoxitina/oxacilina. Para os *Streptococcus* grupos A, B, C e G e *Streptococcus pneumoniae*, a suscetibilidade é inferida a partir da suscetibilidade da benzilpenicilina. Para outros estreptococos, enterococos e *Haemophilus influenzae*, B-lactamase negativa a suscetibilidade é inferida a partir da suscetibilidade da amoxicilina/clavulanato. Não há ponto de corte definido pelo EUCAST para *Acinetobacter*. O documento racional do EUCAST para piperacilina/tazobactam sódico afirma que na endocardite causada por estreptococos, exceto dos grupos A, B, C e G e *S. pneumoniae*, diretrizes nacionais ou internacionais devem ser referidos.

As faixas de variação de controle 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)
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	1 - 4	21 - 27
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	1 - 8	23 - 29

Fonte: EUCAST cepas recomendadas para controle de qualidade interno Version 2.0, 1 January, 2012.

### Espectro antibacteriano

Demonstrou-se que a piperacilina/tazobactam apresenta atividade contra a maioria das cepas dos seguintes microrganismos, tanto in vitro quanto nas infecções clínicas indicadas:

Microrganismos Gram-positivos aeróbios e facultativos:  
*Staphylococcus aureus* (apenas cepas suscetíveis à meticilina).

Microrganismos Gram-negativos aeróbios e facultativos:  
*Acinetobacter baumannii*,  
*Escherichia coli*,  
*Haemophilus influenzae* (excluindo cepas resistentes à ampicilina e negativas para β-lactamase),  
*Klebsiella pneumoniae* e

*Pseudomonas aeruginosa* (administrada juntamente com um aminoglicosídeo ao qual a cepa isolada é suscetível).

Anaeróbios Gram-negativos:

Grupo do *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, e *B. vulgatus*).

Os seguintes dados in vitro estão disponíveis, porém seu significado clínico é desconhecido.

Pelo menos 90% dos seguintes microrganismos apresentam uma concentração inibitória mínima (CIM) in vitro menor ou igual ao ponto de corte de suscetibilidade para piperacilina/tazobactam. Entretanto, a segurança e a efetividade da piperacilina sódica + tazobactam sódico no tratamento de infecções clínicas devido a essas bactérias não foram estabelecidas em estudos clínicos adequados e bem controlados.

Microrganismos Gram-positivos aeróbios e facultativos:

*Enterococcus faecalis* (apenas cepas suscetíveis à ampicilina ou penicilina);

*Staphylococcus epidermidis* (apenas cepas resistentes à metilicina);

*Streptococcus agalactiae*<sup>†</sup>;

*Streptococcus pneumoniae*<sup>†</sup> (apenas cepas suscetíveis à penicilina);

*Streptococcus pyogenes*<sup>†</sup>;

Estreptococos do grupo viridans <sup>†</sup>

Microrganismos Gram-negativos aeróbios e facultativos:

*Citrobacter koseri*;

*Moraxella catarrhalis*;

*Morganella morganii*;

*Neisseria gonorrhoeae*;

*Proteus mirabilis*;

*Proteus vulgaris*;

*Serratia marcescens*;

*Providencia stuartii*;

*Providencia rettgeri* e

*Salmonella enterica*.

Anaeróbios Gram-positivos:

*Clostridium perfringens*.

Anaeróbios Gram-negativos:

*Bacteroides distasonis* e

*Prevotella melaninogenica*.

<sup>†</sup> Essas não são bactérias produtoras de β-lactamase, e desta forma, são suscetíveis apenas à piperacilina.

## 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 da piperacilina e do tazobactam aumentaram com a diminuição da depuração renal.

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

#### **Populações Especiais**

A meia-vida da piperacilina e do tazobactam aumenta em cerca de 25% e 18%, respectivamente, em pacientes com cirrose hepática em comparação aos indivíduos saudáveis. A meia-vida da piperacilina e do tazobactam aumenta com a diminuição da depuração de creatinina. Esse aumento é de duas e quatro vezes para piperacilina e tazobactam, respectivamente, com depuração de creatinina menor que 20 mL/min em comparação aos pacientes com função renal normal.

A hemodiálise remove 30% a 50% de 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 embrionário 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/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 beta-lactâmico (incluindo penicilinas e cefalosporinas) ou inibidores da  $\beta$ -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 piperacilina/tazobactam os pacientes devem ser questionados detalhadamente sobre reações de hipersensibilidade anteriores a penicilinas, cefalosporinas ou outros alérgenos. Reações de hipersensibilidade (anafilática/anafilatoide incluindo choque) graves e ocasionalmente fatais foram relatadas em pacientes em tratamento com penicilinas, incluindo 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 - 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 + tazobactam sódico deve ser descontinuado caso as lesões progridam.

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 β-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.

O medicamento piperacilina sódica + tazobactam sódico 2 g + 250 mg contém 2,79 mEq (64 mg) de sódio por grama de piperacilina, e o medicamento piperacilina sódica + tazobactam sódico 4 g + 500 mg contém 2,84 mEq (65 mg) de sódio por grama de piperacilina, o que pode aumentar a quantidade total de sódio do paciente. Pode ocorrer hipocalcemia em pacientes com baixas reservas de potássio ou que recebem medicamentos concomitantes que podem diminuir os níveis de potássio; recomenda-se a determinação periódica de eletrólitos nesses pacientes.

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

Como em qualquer outro tratamento com penicilina, complicações neurológicas na forma de convulsões podem ocorrer quando altas doses são administradas, especialmente em pacientes com insuficiência renal.

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.

Embora 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.

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 sódico 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 da 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 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.

**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.**

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

#### **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 de 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 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 piperacilina/tazobactam devem ser cuidadosamente interpretados e confirmados por outros métodos diagnósticos.

### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) antes da reconstituição.

O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

#### **Após Reconstituição:**

Após preparo, manter em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) por 24 horas ou manter sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C) por 48 horas.

#### **Após Diluição:**

Após preparo, manter em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) por 24 horas ou manter sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C) 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.

**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 físicas e organolépticas:** 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/0,5 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%).

### 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), 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.

## 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)	Dose Recomendada de piperacilina sódica + tazobactam sódico (dose recomendada)
maior que 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
menor que 20	8 g/1 g/dia em doses divididas 4 g/500 mg a cada 12 horas

Para pacientes em hemodiálise, a dose diária máxima é 8 g/1 g de 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 dose 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 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - 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 Desconhecida (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 anafilatoide*, choque anafilático*, reação anafilatoide*, reação anafilática*, hipersensibilidade*
Distúrbios do metabolismo e nutrição			Hipocalcemia		
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 sistema 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, púrpura
Distúrbios do tecido conjuntivo			Artralgia, mialgia		

<b>musculoesquelético</b>					
<b>Distúrbios dos sistemas renal e urinário</b>					Insuficiência renal, nefrite tubulointersticial*
<b>Distúrbios gerais e condições no local de administração</b>		Pirexia, reação no local da injeção	Calafrios		
<b>Investigações</b>		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.

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 ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## 10. SUPERDOSE

### Sintomas

Há relatos de superdose piperacilina sódica + 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 (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

M.S.: 1.0043.0810

Farm. Resp. Subst.: Dra. Ivanete A. Dias Assi - CRF-SP 41.116

### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

**SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.**

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 25/04/2019.**

### Fabricado por:

**MOMENTA FARMACÊUTICA LTDA.**

Rua Enéas Luis Carlos Barbanti, 216 – São Paulo – SP

CNPJ: 14.806.008/0001 -54

### Indústria Brasileira

piperacilina+tazobactam\_pó liof inj\_V9\_VPS

VERSÃO 09 da RDC 47 - Esta versão altera a VERSÃO 08

Registrado por:

**EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.**

Av. Vereador José Diniz, 3.465 - São Paulo - SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

**Indústria Brasileira**


www.eurofarma.com.br

0800-704-3876

euroatende@eurofarma.com.br



## Histórico de Alteração da Bula – piperacilina sódica + tazobactam sódico

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 aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/11/2013	0988790133	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Versão Inicial	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 2 g + 250 mg / 4 g + 500 mg
11/11/2014	0629971157	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dizeres legais</li> <li>• Interações medicamentosas</li> <li>• Quais os males que este medicamento pode me causar?</li> <li>• Reações adversas</li> </ul>	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 2 g + 250 mg / 4 g + 500 mg
17/09/2015	0828899152	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Para quê este medicamento é indicado?</li> <li>• O que devo saber antes de usar este medicamento?</li> <li>• Quais os males que este medicamento pode me causar?</li> <li>• Reações Adversas</li> </ul>	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 2 g + 250 mg / 4 g + 500 mg
03/08/2016	2145776160	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Como devo usar este medicamento? Quais os males que este medicamento Pode me causar? Indicações Características farmacológicas Advertências e precauções Posologia e modo de usar Reações adversas	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 2 g + 250 mg / 4 g + 500 mg
22/12/2016	2634406168	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Como devo usar este medicamento? Advertências e Precauções Posologia e Modo de Usar	VP/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	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Dizeres Legais	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 2 g + 250 mg / 4 g + 500 mg

		de Texto de Bula – RDC 60/12							
22/03/2018	0223202182	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	VP/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	- O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 2 g + 250 mg / 4 g + 500 mg
Não aplicável	Não aplicável	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	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 2 g + 250 mg / 4 g + 500 mg