



# PIPERACILINA + TAZOBACTAM



Karla Rodrigues da Silva Gomes  
Dafny Oliveira de Matos

## 1. APRESENTAÇÕES PADRONIZADAS E ACESSO<sup>1</sup>

90258 – Piperacilina + Tazobactam pó liofilizado para solução injetável 4,0 g + 500 mg – Frasco-Ampola – Uso Hospitalar

## 2. CLASSE TERAPÊUTICA<sup>1,2</sup>

Antibacteriano Betalactâmico de uso sistêmico – Penicilina.

## 3. INDICAÇÕES<sup>2,4</sup>

Este medicamento é indicado para o tratamento de infecções bacterianas sistêmicas e/ou locais causadas por microrganismos gram-positivos e gram-negativos aeróbios e anaeróbios sensíveis à piperacilina/tazobactam ou à piperacilina:

Pacientes adultos: 1. Infecções do trato respiratório inferior; 2. Infecções do trato urinário; 3. Infecções intra-abdominais; 4. Infecções da pele e tecidos moles; 5. Sepses bacterianas; 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); 10. Apendicite com complicações por ruptura ou abscesso.

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.

As infecções causadas por organismos sensíveis à piperacilina também são sensíveis ao tratamento com piperacilina + tazobactam devido à presença de piperacilina.

O tratamento de infecções mistas causadas por organismos sensíveis à piperacilina e organismos produtores de  $\beta$ -lactamase sensíveis à piperacilina + tazobactam não necessitam da adição de outro antibiótico.

### 3.1 PROTOCOLO SES

Não se aplica.

### 3.2 PROTOCOLO MS

Não se aplica.

## 4. CONTRAINDICAÇÕES<sup>2,4</sup>

Está contraindicado em pessoas com hipersensibilidade a qualquer  $\beta$ -lactâmico (incluindo penicilinas e cefalosporinas) ou inibidores da  $\beta$ -lactamase.

## 5. ADMINISTRAÇÃO E USO<sup>2</sup>

### 5.1 VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via endovenosa (EV).

### 5.2 MODO DE USO

Reconstituir o pó do medicamento em 20 mL de água para injetáveis. A solução reconstituída será expandida até atingir 23 mL. Em seguida, diluir em 50 a 150 mL de solução diluente compatível. Infundir em 30 minutos ou em 4 horas, para infusão estendida.

- Se for usado concomitantemente com outro antimicrobiano (p.ex., aminoglicosídeos, que não ampicilina e gentamicina nas especificações recomendadas) os medicamentos devem ser administrados separadamente. A mistura de piperacilina + tazobactam com um aminoglicosídeo in vitro pode inativar consideravelmente o aminoglicosídeo.

- Não deve ser misturado com outros medicamentos na mesma seringa ou no mesmo frasco de infusão, pois ainda não foi estabelecida a compatibilidade.

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

- Os métodos de infusão estendida e contínua são amplamente baseados em dados de modelagem farmacocinética e farmacodinâmica; os dados de eficácia clínica são limitados.

A duração usual do tratamento é de 7 a 14 dias, dependendo da fonte, patógeno, extensão da infecção e resposta clínica.

### 5.3 CARACTERÍSTICAS DA FORMULAÇÃO

#### 5.3.1 DISSOLUÇÃO OU COMPATIBILIDADE

As soluções sabidamente compatíveis com piperacilina + tazobactam contendo EDTA para reconstituição são:

- ❖ solução de cloreto de sódio a 0,9% (solução fisiológica)
- ❖ água estéril para injeção
- ❖ solução glicosada a 5% (solução de dextrose a 5%)
- ❖ injeção de Ringer Lactato
- ❖ acetato de Ringer
- ❖ acetato/malato de Ringer.

#### 5.3.2 TECNOLOGIAS DA FORMA FARMACÊUTICA

Não se aplica.

### 5.3.3 PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS E ORGANOLÉPICAS

Não se aplica.

## 5.4 DOSAGENS

### 5.4.1 DOSE MÁXIMA

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 em pacientes adultos e crianças com mais de 12 anos. Há relatos na literatura de doses mais altas.

### 5.4.2 TITULAÇÃO DE DOSE E DESMAME

Não se aplica.

## 5.5 RECOMENDAÇÕES DE SEGURANÇA

Não se aplica.

## 6. FARMACOLOGIA CLINICAMENTE RELEVANTE<sup>2,3,4</sup>

### 6.1 FARMACODINÂMICA

#### 6.1.1 MECANISMO DE AÇÃO

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 bactérias suscetíveis ao interagir com as proteínas de ligação às penicilinas (PBPs), as enzimas bacterianas responsáveis por essa reação.

O tazobactam sódico 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 (penicilinas, 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.

Dois 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.

#### 6.1.2 INÍCIO DA AÇÃO

A sua ação farmacológica inicia-se imediatamente após a sua entrada no sangue, entretanto a ação terapêutica esperada é dose-dependente, então é necessário a manutenção das concentrações plasmáticas acima do MIC do microorganismo.

### 6.2 FARMACOCINÉTICA

#### 6.2.1 ABSORÇÃO

- BIODISPONIBILIDADE

Não se aplica.

- **PICO DE CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA**

Imediatamente após o término da infusão de 30 minutos.

### 6.2.2 DISTRIBUIÇÃO

- **LIGAÇÃO A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS**

Piperacilina: 26% à 33%;

Tazobactam: 31 à 32%.

- **SOLUBILIDADE**

Ela é bem distribuída nos pulmões, mucosa intestinal, útero, ovário, tubas uterinas, fluido intestinal, vesícula biliar e bile. A penetração no líquido cefalorraquidiano é baixa em indivíduos com meninges não inflamados.

### 6.2.3 METABOLISMO

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

### 6.2.4 ELIMINAÇÃO

- **MEIA-VIDA DE ELIMINAÇÃO**

Piperacilina:

- ❖ RN e lactentes < 2 meses: média de 3,5 horas (intervalo de 1,7 h a 8,9 h);
- ❖ Lactentes de 2 a 5 meses: 1,4 +/- 0,5 horas;
- ❖ Lactentes e crianças de 6 a 23 meses: 0,9 +/- 0,3 horas;
- ❖ Crianças de 2 a 5 anos: 0,7 +/- 0,1 hora;
- ❖ Crianças de 6 a 12 anos: 0,7 +/- 0,2 horas;
- ❖ Adultos: 0,7 à 1,2 horas.

Tazobactam:

- ❖ Lactentes de 2 a 5 meses: 1,6 +/- 0,5 horas;
- ❖ Lactentes e crianças de 6 a 23 meses: 1 +/- 0,4 horas;
- ❖ Crianças de 2 a 5 anos: 0,8 +/- 0,2 horas;
- ❖ Crianças de 6 a 12 anos: 0,8 +/- 0,2 horas;
- ❖ Adultos: 0,7 a 0,9 horas.

## 7. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS<sup>2, 3</sup>

### 7.1 INTERAÇÃO MEDICAMENTO X MEDICAMENTO

- ❖ Relaxantes musculares não despolarizantes: devido à semelhança entre os mecanismos de ação, espera-se que haja prolongamento do bloqueio neuromuscular provocado por qualquer relaxante muscular não despolarizante (vecurônio) na presença de piperacilina. Monitorar terapia;

- ❖ Anticoagulantes: durante a administração simultânea de heparina, anticoagulantes orais e outros medicamentos com potencial para alterar o sistema de coagulação sanguínea, antagonistas da vitamina K, incluindo a função trombolítica, as penicilinas podem aumentar o efeito anticoagulante. Monitorar terapia;
- ❖ Metotrexato: a piperacilina pode reduzir a excreção do metotrexato;
- ❖ Probenecida: a administração concomitante de probenecida e piperacilina + tazobactam prolonga a meia-vida e diminui a depuração renal da piperacilina e do tazobactam;
- ❖ Aminoglicosídeos: as penicilinas podem diminuir a concentração sérica de aminoglicosídeos. Principalmente associado a penicilinas de espectro estendido e pacientes com disfunção renal. Os aminoglicosídeos e as penicilinas devem ser administradas, diluídos e reconstituídos separadamente. Monitorar terapia;
- ❖ Vancomicina: a piperacilina pode potencializar o efeito nefrotóxico da vancomicina. Monitorar terapia;
- ❖ BCG (intravesical): os antibióticos podem diminuir o efeito terapêutico do BCG (intravesical).
- ❖ Evite combinação;
- ❖ Vacina BCG (imunização): antibióticos podem diminuir o efeito terapêutico da vacina BCG. Monitorar terapia;
- ❖ Tetraciclina: podem diminuir o efeito terapêutico das penicilinas. Monitorar terapia.

## 7.2 INTERAÇÃO MEDICAMENTO X ALIMENTO

Não se aplica.

## 7.3 INTERAÇÃO MEDICAMENTO X EXAMES LABORATORIAIS

A administração da associação piperacilina + tazobactam pode provocar resultado falso-positivo de glicose na urina pelo método de redução de cobre. Assim, recomenda-se o uso de testes de glicose à base de reações enzimáticas da glicose-oxidase.

Há relatos de resultados positivos quando se utiliza o teste para *Aspergillus* sp. pelo ensaio imunoenzimático (EIA) – Platelia™ da Bio-Rad Laboratories em pessoas recebendo a associação piperacilina + tazobactam sem que estejam com *Aspergillus* sp. Têm-se relatado reações cruzadas entre polissacarídeos não *Aspergillus* sp. e polifuranoses no teste da Bio-Rad Laboratories (Platelia™ *Aspergillus* EIA).

## 8. EFEITOS ADVERSOS<sup>2, 3</sup>

### 8.1 GRAVES

Este medicamento pode causar:

- ❖ Dermatológico: eritema multiforme, pustulose exantemática aguda generalizada (AGEP), síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica;
- ❖ Gastrointestinal: diarreia por *Clostridium difficile*;

- ❖ Hematológico: agranulocitose, leucopenia, neutropenia, pancitopenia, trombocitopenia (quando combinado com aminoglicosídeos);
- ❖ Imunológico: anafilaxia, reação eosinofílica, reação de hipersensibilidade;
- ❖ Neurológico: convulsões.

## 8.2 COMUNS

Este medicamento pode causar:

- ❖ Dermatológico: prurido e rash;
- ❖ Gastrointestinal: constipação, diarreia, náusea, candidíase oral (em combinação com aminoglicosídeos) e vômitos;
- ❖ Neurológico: cefaleia e insônia;
- ❖ Outros: febre.

## 9. AJUSTES DE DOSE<sup>2,3</sup>

### 9.1. INJURIA RENAL

#### 9.1.1 ADULTO

A associação piperacilina + tazobactam deve ser utilizada com cautela em pessoas com injúria renal devido à sua nefrotoxicidade. Em adultos o ajuste deve ser realizado conforme a seguir:

- ❖ Clcr entre 20 e 40 mL/min: 4,5 g a cada 8 horas ou 2,25 g a cada 6 horas;
- ❖ Clcr < 20 mL/min: 4,5 g a cada 12 horas ou 2,25 mg a cada 8 horas.

Excepcionalmente, em adultos com pneumonia nosocomial, o ajuste é:

- ❖ Clcr entre 20 e 40 mL/min: 3,375 g a cada 6 horas;
- ❖ Clcr < 20 mL/min: 2,25 g a cada 6 horas.

As infusões extendidas em pessoas com Clcr < 20 mL/min podem ser realizadas na dose de 3,375 g durante 4 horas a cada 12 horas (aplicável quando possível realizar análise de PKPD).

#### 9.1.2 CRIANÇA E NEONATO

Usar com cautela.

- ❖ Clcr entre 40 e 80 mL/min: 90 mg/kg a cada 6 horas;
- ❖ Clcr entre 20 e 40 mL/min: 90 mg/kg a cada 8 horas;
- ❖ Clcr < 20 mL/min: 90 mg/kg 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.

#### 9.1.3 HEMODIÁLISE

Usar com cautela. A dose máxima diária é de 9 g.

❖ Hemodiálise intermitente, 3 vezes por semana: é dializado de 30% a 50% da piperacilina em 4 horas, dessa forma é necessária uma dose adicional de 2,25 g após cada sessão de diálise; Nesse caso a dose deve ser de 4,5 g a cada 12 horas.

❖ Diálise peritoneal: é dializado 6% de piperacilina e 21% de tazobactam. A dose administrada será de 4,5 g a cada 12 horas ou 2,25 g a cada 8 horas.

## **9.2. INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA**

### **9.2.1 ADULTO**

Não é necessário ajustar a dose.

### **9.2.2 CRIANÇA E NEONATO**

Não é necessário ajustar a dose.

## **10. PRECAUÇÕES<sup>2,3</sup>**

### **10.1 CUIDADOS NA GRAVIDEZ**

Piperacilina/tazobactam atravessa a barreira placentária entretanto o medicamento não apresentou teratogenicidade em estudos com animais. Os riscos e benefícios devem ser avaliados pela equipe assistente. Não existem estudos adequados e bemcontrolados com a associação piperacilina/tazobactam ou com a piperacilina ou o tazobactam em monoterapia em mulheres grávidas. As penicilinas são amplamente usadas em mulheres grávidas e, os antibióticos de penicilina são geralmente considerados compatíveis para uso durante a gravidez.

### **10.2 CUIDADOS NA AMAMENTAÇÃO**

A piperacilina está presente no leite materno; informações para tazobactam não estão disponíveis. A decisão de amamentar durante a terapia deve levar em consideração o risco de exposição do bebê, os benefícios da amamentação para o bebê e os benefícios do tratamento para a mãe.

### **10.3 CUIDADOS NA CRIANÇA**

A dosagem em crianças deve ser expressas em mg/kg/dose e mg/kg/dia. Usar com precaução, sempre em infusão lenta (< 30 minutos) ou estendida (4 horas).

### **10.4 CUIDADOS NO IDOSO**

Piperacilina + tazobactam pode ser administrada nas mesmas dosagens usadas em adultos, à exceção dos casos de insuficiência renal.

## **11. CONSERVAÇÃO E ARMAZENAMENTO<sup>2</sup>**

Deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) antes da reconstituição.

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

## **12. PRESCRIÇÃO E DISPENSAÇÃO<sup>5,6</sup>**

### **12.1 PRESCRIÇÃO**

### 12.1.1 RECEITUÁRIO

Receituário padronizado para dispensação hospitalar e formulário específico para o controle do uso de antimicrobianos.

### 12.1.2 QUANTIDADE POR RECEITA

Não se aplica.

### 12.1.3 LIMITE POR PRESCRIÇÃO

Não se aplica.

### 12.1.4 VALIDADE

Duração da farmacoterapia descrita no formulário, porém a prescrição hospitalar deve ser diária.

### 12.2 DISPENSAÇÃO

A dispensação dar-se-á nas farmácias hospitalares mediante prescrição padrão e formulário de controle de antimicrobianos.

## 13. ORIENTAÇÕES AO PACIENTE<sup>2,4</sup>

- ❖ Informe se é alérgico à penicilina e se está em uso de outros antimicrobianos;
- ❖ Informe à equipe assistente se fizer uso de probenecida.

## 14. ORIENTAÇÃO AO PROFISSIONAL DE SAÚDE<sup>2,3</sup>

- ❖ Não deve ser usado em soluções que contenham somente bicarbonato de sódio;
- ❖ A posologia deve ser ajustada na presença de injúria renal.

## 15. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 – Secretaria de Saúde do Distrito Federal. Relação de Medicamentos Padronizados - REME/DF – versão para profissionais de saúde [Internet]. Brasília [citado em Jan. 2021]. Disponível em: <http://www.saude.df.gov.br/wp-conteudo/uploads/2021/01/Relacao-de-Medicamentos-Padronizados-%E2%80%93-REMEDF-%E2%80%93-Para-Profissionais-de-Saude.pdf>

2 – TAZOCIN® [Bula] [Internet]. Wyeth Lederle S.r.l (Itália): Pfizer. [Citado em Fev. 2021]. Disponível em: [https://www.pfizer.com.br/sites/default/files/inline-files/Tazocin\\_Profissional\\_de\\_Saude\\_27.pdf](https://www.pfizer.com.br/sites/default/files/inline-files/Tazocin_Profissional_de_Saude_27.pdf) Acessado em 19 janeiro 2021.

3 – UpToDate [Internet] Piperacilin and Tazobactan. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/piperacillin-and-tazobactam-pediatric-drug-information?search=piperacilina%20tazobactam&topicRef=9777&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/piperacillin-and-tazobactam-pediatric-drug-information?search=piperacilina%20tazobactam&topicRef=9777&source=see_link)

4 – IBM Micromedex ® [Internet]. © Copyright IBM Corporation 2020. Piperacilin sodium/Tazobactam sodium. [citado em 15 Abr.2021]. Disponível em: <https://www.micromedexsolutions.com>.

5 – Resolução RDC nº 471, de 23 de fevereiro de 2021. Dispõe sobre os critérios para a prescrição, dispensação, controle, embalagem e rotulagem de medicamentos à base de



substâncias classificadas como antimicrobianos de uso sob prescrição, isoladas ou em associação, listadas em Instrução Normativa específica.

6 – Secretaria de Saúde do Distrito Federal. Guia de Boas Práticas para os serviços farmacêuticos desenvolvidos no ambiente hospitalar. 1ª ed. Brasília: 2020 [citado em 21 Mai. 2021].

Disponível

em:

[http://www.saude.df.gov.br/wpconteudo/uploads/2018/04/GUIA\\_Boas\\_Praticas\\_Farma%CC%81cia\\_Hospitalar\\_SES\\_DF\\_-\\_maio-2020\\_finalizado.pdf](http://www.saude.df.gov.br/wpconteudo/uploads/2018/04/GUIA_Boas_Praticas_Farma%CC%81cia_Hospitalar_SES_DF_-_maio-2020_finalizado.pdf)

	Nome	Cargo	Data
Elaboração	«Karla Rodrigues da Silva Gomes e Dafny Oliveira de Matos»	«Farmacêuticas»	«02/03/2021»
Revisão	«Antonio Marco Sant Anna Souza»	«Farmacêutico»	«19/04/2021»
Aprovação	«Walleska Fidelis Gomes Borges»	«Diretora de Assistência Farmacêutica»	«26/05/2021»
Atualização	«atualizadores»	«cargosatualizador»	«dt_criacao»