

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Piperacilina/Tazobactam Kabi 2 g/0,25 g, Pó para solução para perfusão  
Piperacilina/Tazobactam Kabi 4 g/0,5 g, Pó para solução para perfusão

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 2 g de piperacilina (na forma de sal sódico) e 0,25 g de tazobactam (na forma de sal sódico).

Cada frasco para injetáveis contém 4 g de piperacilina (na forma de sal sódico) e 0,5 g de tazobactam (na forma de sal sódico).

Um frasco para injetáveis com pó para solução para perfusão contém 4,9 mmol (112 mg) de sódio.

Um frasco para injetáveis com pó para solução para perfusão contém 9,7mmol (224mg) de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução para perfusão.

Pó branco a esbranquiçado.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Piperacilina/Tazobactam Kabi é indicado para o tratamento das seguintes infeções em adultos e crianças com idade superior a 2 anos de idade (ver secções 4.2 e 5.1):

Adultos e adolescentes

- Pneumonia grave incluindo pneumonia nosocomial e pneumonia associada ao ventilador
- Infeções complicadas das vias urinárias (incluindo pielonefrite)
- Infeções intra-abdominais complicadas
- Infeções complicadas da pele e dos tecidos moles (incluindo infeções do pé diabético)

Tratamento de doentes com bacteriemia associada, ou que se suspeita que possa estar associada, a qualquer uma das infeções acima mencionadas.

Piperacilina/Tazobactam Kabi pode ser utilizado no tratamento de doentes neutropénicos com febre que se suspeita ser causada por uma infeção bacteriana.

Nota: A utilização para bacteriemia devido à betalactamase de espectro alargado (ESBL) produzindo E. coli e K. pneumoniae (não-sensível à ceftriaxona), não é

recomendada em doentes adultos, ver secção 5.1. Crianças entre os 2 e 12 anos de idade

- Infecções intra-abdominais complicadas

Piperacilina/Tazobactam Kabi pode ser utilizado no tratamento de crianças neutropénicas com febre que se suspeita ser causada por uma infeção bacteriana.

Deve ter-se em consideração a orientação oficial sobre a utilização apropriada de antibacterianos.

## 4.2 Posologia e modo de administração

### Posologia

A dose e a frequência de administração de Piperacilina/Tazobactam Kabi dependem da gravidade e da localização da infeção e dos agentes patogénicos suspeitos.

Doentes adultos e adolescentes

### Infecções

A dose habitual é de 4 g de piperacilina/0,5 g de tazobactam, administrada de 8 em 8 horas.

Na pneumonia nosocomial e infeções bacterianas em doentes neutropénicos, a dose recomendada é de 4 g de piperacilina/0,5 g de tazobactam, administrada de 6 em 6 horas. Esta posologia também pode ser aplicada para tratar doentes com outras infeções indicadas, quando estas são particularmente graves.

A tabela seguinte resume a frequência do tratamento e a dose recomendada para doentes adultos e adolescentes por indicação ou patologia:

Frequência do tratamento	Piperacilina/Tazobactam Kabi 4 g/0,5 g
Intervalos de 6 horas	Pneumonia grave
	Adultos neutropénicos com febre que se suspeita ser causada por uma infeção bacteriana
Intervalos de 8 horas	Infecções complicadas das vias urinárias (incluindo pielonefrite)
	Infecções intra-abdominais complicadas
	Infecções da pele e dos tecidos moles (incluindo infeções do pé diabético)

Doentes com compromisso renal

A dose intravenosa deve ser ajustada em função do grau de compromisso renal como se indica a seguir (cada doente deve ser monitorizado regularmente para deteção de sinais de toxicidade causada pela substância; a dose do medicamento e o intervalo entre doses devem ser ajustados de acordo):

Depuração da creatinina (ml/min)	Piperacilina/Tazobactam Kabi (dose recomendada)
> 40	Não são necessários ajustes posológicos
20-40	Dose máxima sugerida: 4 g/0,5 g em

	intervalos de 8 horas
< 20	Dose máxima sugerida: 4 g/0,5 g em intervalos de 12 horas

No caso de doentes submetidos a hemodiálise, deve administrar-se uma dose adicional de 2 g/0,25 g de piperacilina/tazobactam após cada sessão de diálise, uma vez que a hemodiálise remove 30% a 50% de piperacilina em 4 horas.

Doentes com compromisso hepático

Não são necessários ajustes posológicos (ver secção 5.2).

Doentes idosos

Não são necessários ajustes posológicos em doentes idosos com função renal normal ou com valores da depuração da creatinina superiores a 40 ml/min.

População pediátrica (2-12 anos de idade)

Infeções

A tabela seguinte resume a frequência do tratamento e a dose em função do peso corporal para doentes pediátricos com 2-12 anos de idade, por indicação ou patologia:

Dose em função do peso e frequência do tratamento	Indicação/patologia
80 mg de piperacilina/10 mg de tazobactam por kg de peso corporal / em intervalos de 6 horas	Crianças neutropénicas com febre que se suspeita ser causada por infeções bacterianas*
100 mg de piperacilina/12,5 mg de tazobactam por kg de peso corporal / em intervalos de 8 horas	Infeções intra-abdominais complicadas*

\* Não exceder o máximo de 4 g/0,5 g por dose durante 30 minutos.

Compromisso renal

A dose intravenosa deve ser ajustada em função do grau do compromisso renal como se indica a seguir (cada doente deve ser monitorizado regularmente para deteção de sinais de toxicidade causada pela substância; a dose do medicamento e o intervalo entre doses devem ser ajustados de acordo):

Depuração da creatinina (ml/min)	Piperacilina/Tazobactam Kabi (dose recomendada)
> 50	Não são necessários ajustes posológicos
≤ 50	70 mg de piperacilina/8,75 mg de tazobactam/kg em intervalos de 8 horas

Em crianças submetidas a hemodiálise, deve administrar-se uma dose adicional de 40 mg de piperacilina/5 mg de tazobactam/kg após cada sessão de diálise.

Crianças com menos de 2 anos

A segurança e a eficácia de Piperacilina/Tazobactam Kabi em crianças com menos de 2 anos de idade não foram estabelecidas.

Não estão disponíveis dados de ensaios clínicos controlados.

#### Duração do tratamento

A duração habitual do tratamento para a maioria das indicações varia entre 5-14 dias, contudo, a duração do tratamento deve ser orientada pela gravidade da infeção, o(s) agente(s) patogénico(s) e pelo progresso clínico e bacteriológico do doente.

#### Modo de administração

Piperacilina/Tazobactam Kabi 2 g/0,25 g deve ser administrado por perfusão intravenosa (durante 30 minutos).

Piperacilina/Tazobactam Kabi 4 g/0,5 g deve ser administrado por perfusão intravenosa (durante 30 minutos).

Para instruções acerca da reconstituição/diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas, a qualquer outro antibacteriano da classe das penicilinas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Antecedentes de reação alérgica grave aguda a qualquer outra substância ativa betalactâmica (ex., cefalosporina, monobactam ou carbapenemo).

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A escolha de piperacilina/tazobactam para tratar cada doente em particular deverá ter em consideração se é adequada a utilização de uma penicilina semissintética de largo espectro, com base em fatores tais como a gravidade da infeção e a prevalência da resistência a outros antibacterianos adequados.

Antes de se iniciar a terapêutica com Piperacilina/Tazobactam Kabi, deve inquirir-se cuidadosamente sobre reações prévias de hipersensibilidade às penicilinas, a outros betalactâmicos (ex., cefalosporina, monobactam ou carbapenemo) e a outros alérgenos. Foram notificadas reações de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais (anafiláticas/anafilatóides [incluindo choque]) em doentes submetidos a uma terapêutica com penicilinas, incluindo piperacilina/tazobactam. Estas reações têm maior probabilidade de ocorrerem em pessoas com antecedentes de sensibilidade a vários alérgenos. As reações de hipersensibilidade graves exigem a suspensão do antibiótico, podendo ser necessária a administração de epinefrina e de outras medidas de emergência.

Piperacilina/Tazobactam Kabi poderá causar reações adversas cutâneas graves, tais como síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, reação ao fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos, e pustulose exantematosa generalizada aguda (ver secção 4.8). Se os doentes desenvolverem uma erupção cutânea devem ser cuidadosamente monitorizados e a Piperacilina/Tazobactam Kabi descontinuada se as lesões progredirem.

A colite pseudomembranosa induzida por antibióticos pode manifestar-se por diarreia grave e persistente, que pode pôr a vida em risco. O aparecimento de sintomas de colite pseudomembranosa pode ocorrer durante ou após o tratamento antibacteriano. Nestes casos, Piperacilina/Tazobactam deve ser suspenso.

A terapêutica com Piperacilina/Tazobactam Kabi, pode provocar o aparecimento de microrganismos resistentes que podem causar superinfecções.

Ocorreram manifestações hemorrágicas em alguns doentes medicados com antibióticos betalactâmicos. Estas reações foram algumas vezes associadas a anomalias das provas de coagulação, como por exemplo tempo de coagulação, agregação plaquetária e tempo de protrombina, sendo mais provável que ocorram em doentes com compromisso renal. Se ocorrerem manifestações hemorrágicas, o antibiótico deve ser suspenso e instituída terapêutica apropriada.

#### Linfocitose hemofagocítica (LH)

Foram notificados casos de LH em doentes tratados com piperacilina/tazobactam, muitas vezes após tratamento por mais de 10 dias. A linfocitose hemofagocítica é uma síndrome de ativação imunitária potencialmente fatal, caracterizada por sinais clínicos e sintomas de inflamação sistêmica excessiva (por exemplo, febre, hepatoesplenomegalia, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, ferritina sérica elevada, citopenia e hemofagocitose). Os doentes que desenvolvam manifestações precoces de ativação imunitária patológica devem ser avaliados de imediato. Se o diagnóstico de LH for estabelecido, o tratamento com piperacilina/tazobactam deve ser interrompido.

Podem ocorrer leucopenia e neutropenia, especialmente durante a terapêutica prolongada; por este motivo, deve ser efetuada a avaliação periódica da função hematopoiética.

Tal como acontece com o tratamento com outras penicilinas, podem ocorrer complicações neurológicas na forma de convulsões quando são administradas doses elevadas, especialmente em doentes com alteração da função renal.

.

Pode ocorrer hipocaliemia em doentes com baixas reservas de potássio quer em doentes tratados concomitantemente com medicamentos que podem diminuir os níveis de potássio; nestes doentes pode ser aconselhável efetuar a determinação periódica dos eletrólitos.

#### Compromisso Renal

Devido à sua potencial nefrotoxicidade (ver secção 4.8), a piperacilina/tazobactam deve ser utilizada com precaução nos doentes com compromisso renal ou em doentes hemodialisados. As dosagens intravenosas e os intervalos de administração devem ser ajustados ao grau do compromisso da função renal (ver secção 4.2).

Numa análise secundária utilizando dados de um ensaio de grandes dimensões, multicêntrico, aleatorizado e controlado, quando a taxa de filtração glomerular (GFR)

foi examinada após a administração de antibióticos frequentemente utilizados em doentes em estado crítico, a utilização de piperacilina/tazobactam foi associada a uma taxa inferior de recuperação da GFR reversível quando comparada com os outros antibióticos. Esta análise secundária concluiu que a piperacilina/tazobactam foi a causa da recuperação renal tardia nestes doentes.

A utilização combinada de piperacilina/tazobactam e vancomicina poderá estar associada a um aumento da incidência de lesão renal aguda (ver secção 4.5).

Piperacilina/Tazobactam Kabi 2 g/0,25 g:

Este medicamento contém 112 mg de sódio por frasco para injetáveis, equivalente a 5,6% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Piperacilina/Tazobactam Kabi 4 g/0,5 g:

Este medicamento contém 224 mg de sódio por frasco para injetáveis, equivalente a 11,2% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

##### Relaxantes musculares não despolarizantes

A piperacilina, quando utilizada concomitantemente com o vecurónio, tem sido relacionada com o prolongamento do bloqueio neuromuscular produzido pelo vecurónio. Devido à semelhança dos seus mecanismos de ação, é de esperar que o bloqueio neuromuscular produzido por qualquer um dos relaxantes musculares não despolarizantes seja prolongado na presença da piperacilina.

##### Anticoagulantes

Durante a administração simultânea de heparina, anticoagulantes orais e outros fármacos que podem afetar o sistema de coagulação sanguínea incluindo a função trombocitária, devem realizar-se com mais frequência as provas de coagulação apropriadas e proceder-se à sua monitorização regular.

##### Metotrexato

A piperacilina pode diminuir a excreção de metotrexato; por conseguinte, os níveis séricos de metotrexato devem ser monitorizados nos doentes para evitar a sua toxicidade.

##### Probenecida

Tal como acontece com outras penicilinas, a administração simultânea de probenecida com a associação de piperacilina/tazobactam produziu uma semivida mais longa e uma depuração renal inferior, tanto da piperacilina como do

tazobactam. No entanto, as concentrações plasmáticas máximas das duas substâncias não são afetadas.

#### Aminoglicosídeos

A piperacilina isolada ou associada ao tazobactam não alterou significativamente a farmacocinética da tobramicina em indivíduos com função renal normal e com compromisso renal ligeiro ou moderado. A farmacocinética da piperacilina, do tazobactam e do metabolito M1 também não foi significativamente alterada pela administração de tobramicina.

A inativação da tobramicina e da gentamicina pela piperacilina foi demonstrada em doentes com compromisso renal grave.

Ver secções 6.2 e 6.6 para informações relacionadas com a administração de piperacilina/tazobactam com aminoglicosídeos.

#### Vancomicina

Estudos detetaram um aumento da incidência da lesão renal aguda em doentes em que se administrou concomitantemente piperacilina/tazobactam e vancomicina em comparação com a administração da vancomicina isolada (ver secção 4.4).

Alguns destes estudos notificaram que a interação é dependente da dose de vancomicina.

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

#### Efeitos nos testes laboratoriais

Os métodos não enzimáticos de determinação da glucose urinária podem produzir resultados falso positivos, à semelhança de outras penicilinas. Portanto, é necessária a determinação enzimática da glucose urinária durante a terapêutica com Piperacilina/Tazobactam Kabi.

Vários métodos de determinação química das proteínas urinárias podem produzir resultados falso positivos. A determinação de proteínas com tiras reativas não é afetada.

O teste direto de Coombs pode ser positivo.

Os ensaios de Platelia Aspergillus EIA da Bio-Rad Laboratories podem produzir resultados falso positivos em doentes tratados com Piperacilina/Tazobactam Kabi. Foram notificadas reações cruzadas com polissacáridos e polifuranoses não relacionadas com Aspergillus e o teste imunoenzimático de Platelia Aspergillus EIA da Bio-Rad Laboratories.

Os resultados positivos com os ensaios acima mencionados em doentes tratados com Piperacilina/Tazobactam devem ser confirmados por outros métodos de diagnóstico.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Os dados sobre a utilização de Piperacilina/Tazobactam em mulheres grávidas são limitados ou inexistentes.

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva, mas não revelaram teratogenicidade em doses tóxicas maternas (ver secção 5.3).

A piperacilina e o tazobactam atravessam a placenta. A associação piperacilina/tazobactam só deve ser utilizada durante a gravidez, se claramente indicado, ou seja, se os benefícios esperados compensarem os possíveis riscos para a grávida e para o feto.

#### Amamentação

A piperacilina é excretada em baixas concentrações no leite humano; as concentrações de tazobactam no leite humano não foram estudadas. As mulheres que estão a amamentar devem ser tratadas apenas se o benefício esperado compensar os possíveis riscos para a mulher e para a criança.

#### Fertilidade

Um estudo de fertilidade em ratos não demonstrou efeito na fertilidade e acasalamento após administração intraperitoneal de tazobactam ou da associação de piperacilina/tazobactam (ver secção 5.3)

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de condução de veículos e utilização de máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

A reação adversa notificada com mais frequência é a diarreia (ocorrendo em 1 em cada 10 doentes).

Entre as reações adversas mais graves a colite pseudomembranosa e a necrólise epidérmica tóxica ocorrem em 1 a 10 doentes em cada 10 000. A frequência para a pancitopenia, choque anafilático e síndrome de Stevens-Johnson não pode ser calculada a partir dos dados atualmente disponíveis.

As reações adversas notificadas são indicadas na tabela seguinte organizada por classes de sistemas de órgãos e de acordo com a terminologia da convenção MedDRA. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes ≥1/10	Frequentes ≥1/100 a <1/10	Pouco frequentes ≥1/1000 a <1/100	Raros ≥1/10 000 a <1/1000	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)



Infeções e infestações		Infeção por Candida		Colite pseudomembranosa	
Doenças do sangue e do sistema linfático		Trombocitopenia, anemia	leucopenia,	agranulocitose	Pancitopenia*, neutropenia, anemia hemolítica*, eosinofilia*, trombocitose*
Doenças do sistema imunitário					choque anafilatoide*, choque anafilático*, reação anafilatoide*, reação anafilática*, hipersensibilidade*
Doenças do metabolismo e da nutrição			hipocaliemia,		
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia			Delírio*
Doenças do sistema nervoso		cefaleias,	Convulsões*		
Vasculopatias			hipotensão, tromboflebite, rubor flebite		

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				epistaxe	Pneumonia eosinofílica
Doenças gastrointestinais	diarreia	dor abdominal, vômitos, náuseas, obstipação, dispepsia		estomatite	
Afeções hepatobiliares					hepatite, icterícia,
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		erupção cutânea, prurido	eritema multiforme, urticária, exantema maculopapular	necrólise epidérmica tóxica	síndrome de Stevens-Johnson*, dermatite exfoliativa, reação a fármaco com eosinofilia, e sintomas sistêmicos (DRESS)*, pustulose exantemática aguda generalizada (PEAG)*, dermatite bolhosa, púrpura
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			artralgia, mialgia		

Doenças renais e urinárias					insuficiência renal, nefrite túbulo intersticial *
Perturbações gerais e alterações no local de administração		pirexia, reação no local de injeção	arrepios		
Exames complementares de diagnóstico		aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase, diminuição das proteínas totais, diminuição da albumina, teste direto de Coombs positivo, aumento da creatinina sanguínea, aumento da fosfatase alcalina sanguínea, aumento da ureia sanguínea, prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativada	diminuição da glicemia, aumento da bilirrubina sanguínea, prolongamento do tempo de protrombina		prolongamento do tempo de hemorragia, aumento da gama glutamiltransferase

\* RAM (reação adversa medicamentosa) identificada na pós-comercialização

A terapêutica com piperacilina foi associada a um aumento da incidência de febre e erupção cutânea em doentes com fibrose quística.

Efeito de classe dos betalactâmicos

Os antibióticos betalactâmicos, incluindo a piperacilina/tazobactam podem levar a manifestações de encefalopatia e convulsões (ver secção 4.4.).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>  
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 7373

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

## 4.9 Sobredosagem

### Sintomas

Foram notificados casos pós-comercialização de sobredosagem com a associação de piperacilina/tazobactam. A maior parte dos acontecimentos manifestados, incluindo náuseas, vômitos e diarreia, também foram notificados com a dose habitual recomendada. Os doentes podem apresentar excitabilidade neuromuscular ou convulsões se forem administradas doses mais elevadas do que as recomendadas por via intravenosa (particularmente em doentes com compromisso renal).

### Tratamento

No caso de uma sobredosagem, a associação de piperacilina/tazobactam deve ser suspensa. Não se conhece um antídoto específico.

Deve ser efetuado um tratamento de suporte e sintomático de acordo com o estado clínico do doente.

As concentrações séricas excessivas de piperacilina ou de tazobactam podem ser reduzidas por hemodiálise (ver secção 4.4).

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.5 Medicamentos anti-infecciosos. Antibacterianos. Associações de penicilinas, com inibidores das lactamases beta.  
Código ATC: J01CR05

### Mecanismo de ação

A piperacilina, uma penicilina semissintética de largo espectro, exerce uma atividade bactericida por inibição da síntese do septo e da parede celular.

O tazobactam, um betalactâmico estruturalmente relacionado com as penicilinas, é um inibidor de muitas betalactamases, que causam geralmente resistência às penicilinas e às cefalosporinas, mas não inibe as enzimas da AmpC ou as metalo-betalactamases. O tazobactam aumenta o espectro antibiótico da piperacilina de modo a incluir muitas bactérias produtoras de betalactamases que adquiriram resistência apenas à piperacilina.

#### Relação farmacocinética/farmacodinâmica

O tempo em que permanece acima da concentração inibitória mínima ( $T > CIM$ ) é considerado o fator farmacodinâmico determinante mais importante da eficácia da piperacilina.

#### Mecanismo de resistência

Os dois principais mecanismos de resistência à piperacilina/tazobactam são:

- Inativação do componente piperacilina pelas betalactamases que não são inibidas pelo tazobactam: betalactamases das classes molecular B, C e D. Além disso, o tazobactam não confere proteção contra betalactamases de espectro alargado (ESBLs - extended-spectrum betalactamases) nos grupos enzimáticos das classes moleculares A e D.

- Alteração das proteínas de ligação às penicilinas que resulta na diminuição da afinidade da piperacilina para o alvo molecular nas bactérias.

Além disso, as alterações da permeabilidade da membrana bacteriana, assim como a expressão de bombas de efluxo de vários fármacos, podem causar ou contribuir para a resistência bacteriana à piperacilina/tazobactam, especialmente em bactérias Gram-negativas.

#### Concentrações críticas de sensibilidade

Concentrações críticas de sensibilidade das CIM clínicas de acordo com o EUCAST da Piperacilina/Tazobactam (EUCAST Clinical Breakpoint Table Version 10.0, válido a partir de 01-01-2020).

Para Testes de Sensibilidade, utiliza-se a concentração fixa de tazobactam de 4 mg/l

Agente patogénico	Concentrações críticas de sensibilidade relacionadas com a espécie ( $S \leq R >$ ), mg/l de piperacilina
Enterobacterales (anteriormente Enterobacteriaceae)	8/16
Pseudomonas aeruginosa	<0,001/161
Espécies de Staphylococcus	-2
Espécies de Enterococcus	-3
Streptococcus Grupos A, B, C, e G	-4
Streptococcus pneumoniae	-5

Estreptococos grupo Viridans	-6
Haemophilus influenzae	0,25/0,25
Moraxella catarrhalis	-7
Anaeróbios Gram-positivos (exceto Clostridioides difficile)	8/16
Anaeróbios Gram-negativos	8/16
Concentrações críticas de sensibilidade não relacionadas com a espécie (FC/FD)	4/16

1 Para vários agentes, EUCAST introduziu concentrações críticas de sensibilidade que categorizam organismos de tipo selvagem (organismos sem mecanismos de resistência detetável adquirida fenotipicamente ao agente) como "Suscetível, exposição aumentada (I)" em vez de "Suscetível, regime de dosagem padrão (S)". As concentrações críticas de sensibilidade sensíveis para essas combinações organismo-agente são listadas como concentrações críticas de sensibilidade arbitrárias "fora da escala" de  $S \leq 0,001$  mg/l.

2 A maioria dos estafilococos é produtora de penicilinase e alguns são resistentes à meticilina. Qualquer um dos mecanismos torna-os resistentes à benzilpenicilina, fenoximetilpenicilina, ampicilina, amoxicilina, piperacilina e ticarcilina. Os estafilococos que são sensíveis à benzilpenicilina e cefoxitina podem ser notificados como sensíveis a todas as penicilinas. Os estafilococos que testam como resistentes à benzilpenicilina, mas sensíveis à cefoxitina são sensíveis às combinações de inibidores da  $\beta$ -lactamase, às isoxazolilpenicilinas (oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina e flucloxacilina) e nafcilina. Para os agentes administrados por via oral, deve-se tomar cuidado para obter exposição suficiente no local da infecção. Os estafilococos testados como resistentes à cefoxitina são resistentes a todas as penicilinas. *S. saprophyticus* suscetível à ampicilina são mecA-negativos e sensíveis à ampicilina, amoxicilina e piperacilina (com ou sem um inibidor de betalactamase).

3 A sensibilidade à ampicilina, amoxicilina e piperacilina (com e sem inibidor de betalactamase) pode ser inferida da ampicilina. A resistência à ampicilina é incomum em *E. faecalis* (confirme com CIM), mas comum em *E. faecium*.

4 A sensibilidade dos estreptococos dos grupos A, B, C e G às penicilinas é inferida a partir da sensibilidade às benzilpenicilinas, com exceção da fenoximetilpenicilina e das isoxazolilpenicilinas para os estreptococos do grupo B. Os estreptococos dos grupos A, B, C e G não produzem betalactamases. A adição de um inibidor da betalactamase não adiciona benefício clínico.

5 O teste de detecção do disco de oxacilina 1  $\mu$ g ou um teste CIM de benzilpenicilina deve ser usado para excluir os mecanismos de resistência aos betalactâmicos. Quando a triagem é negativa (zona de inibição de oxacilina  $\geq 20$  mm ou benzilpenicilina CIM  $\leq 0,06$  mg / L), todos os agentes betalactâmicos para os quais os pontos de corte clínicos estão disponíveis, incluindo aqueles com "Nota" podem ser relatados como sensíveis sem testes adicionais, exceto para cefaclor, que se relatado, deve ser relatado como "suscetível, exposição aumentada" (I). *Streptococcus pneumoniae* não produz betalactamase. A adição de um inibidor da betalactamase não adiciona benefício clínico. Sensibilidade inferida da ampicilina (CIM ou diâmetro da zona).

6 Para isolados sensíveis à benzilpenicilina, a sensibilidade pode ser inferida da benzilpenicilina ou ampicilina. Para isolados resistentes à benzilpenicilina, a sensibilidade é inferida da ampicilina.

7 A sensibilidade pode ser inferida a partir da amoxicilina-ácido clavulânico.

## Sensibilidade

A prevalência de resistência adquirida pode variar geograficamente e temporalmente para espécies selecionadas, sendo conveniente a existência de informação local sobre resistências, especialmente no tratamento de infecções graves. Se necessário, deve obter-se aconselhamento especializado quando a prevalência local da resistência é tal que a utilidade do medicamento, em pelo menos alguns tipos de infecção, é questionável.

Grupos de espécies relevantes de acordo com a sensibilidade à piperacilina/tazobactam
<b>ESPÉCIES FREQUENTEMENTE SENSÍVEIS</b>
Microrganismos aeróbios Gram-positivos Enterococcus faecalis (apenas isolados sensíveis à ampicilina ou penicilina) Listeria monocytogenes Staphylococcus aureus, sensível à meticilina£ (apenas isolados sensíveis à meticilina) Staphylococcus spp, coagulase negativos, (apenas isolados sensíveis à meticilina) Streptococcus pyogenes (Streptococos do Grupo A)† Streptococcus agalactiae (Streptococos do Grupo B)†
Microrganismos aeróbios Gram negativos Citrobacter koseri Haemophilus influenza Moraxella catarrhalis Proteus mirabilis
Microrganismos anaeróbios Gram-positivos Clostridium spp Eubacterium spp Cocos anaeróbios Gram-positivos††
Microrganismos anaeróbios Gram-negativos Grupo do Bacteroides fragilis Fusobacterium spp Porphyromonas spp Prevotella spp
<b>ESPÉCIES NAS QUAIS A RESISTÊNCIA ADQUIRIDA PODE CONSTITUIR UM PROBLEMA</b>
Microrganismos aeróbios Gram-positivos Enterococcus faecium\$, + Streptococcus pneumonia Grupo do Streptococcus viridans

Microrganismos aeróbios Gram- negativos Acinetobacter baumannii\$ Burkholderia cepacia Citrobacter freundii Enterobacter spp Escherichia coli Klebsiella pneumonia Morganella morganii Proteus vulgaris Providencia spp Pseudomonas aeruginosa Serratia spp
<b>MICROORGANISMOS INERENTEMENTE RESISTENTES</b>
Microrganismos aeróbios Gram-positivos Corynebacterium jeikeium  Microrganismos aeróbios Gram-negativos Burkholderia cepacia Legionella spp Ochrobactrum anthropi Stenotrophomonas maltophilia+,\$
Outros microrganismos Chlamydia pneumonia Mycoplasma pneumonia
† Os estreptococos são bactérias não produtoras de β-lactamases; a resistência nestes organismos é devida a alterações nas proteínas de ligação à penicilina (PBPs) e consequentemente os isolados sensíveis são sensíveis à piperacilina por si só. A resistência à penicilina não foi notificada em S. pyogenes. †† Incluindo Anaerococcus, Finegoldia, Parvimonas, Peptoniphilus, e Peptostreptococcus spp.

Ensaio Merino (infecções da corrente sanguínea devido a produtores de ESBL)  
 Num ensaio clínico aleatorizado publicado, prospetivo, de não-inferioridade, paralelo, o tratamento definitivo (ou seja, com base na suscetibilidade confirmada in vitro) com piperacilina/tazobactam, em comparação com meropenem, não resultou em mortalidade não-inferior em 30 dias em doentes adultos com infeções da corrente sanguínea por E. coli ou K. pneumoniae não-sensíveis à ceftriaxona.

Um total de 23 de 187 doentes (12,3%) aleatorizados para piperacilina/tazobactam alcançou o desfecho primário de mortalidade em 30 dias em comparação com 7 de 191 (3,7%) aleatorizados para meropenem (diferença de risco, 8,6% [IC de 97,5% unilateral - ∞ a 14,5%]; P = 0,90 para não-inferioridade). A diferença não atingiu a margem de não-inferioridade de 5%.

Os efeitos foram consistentes numa análise da população por protocolo, com 18 de 170 doentes (10,6%) atingindo o desfecho primário num grupo de



piperacilina/tazobactam em comparação com 7 de 186 (3,8%) no grupo de meropenem (diferença de risco, 6,8 % [IC de 97,5% unilateral, -  $\infty$  a 12,8%]; P = 0,76 para não-inferioridade).

A resolução clínica e microbiológica (desfechos secundários) no dia 4 ocorreu em 121 de 177 doentes (68,4%) no grupo piperacilina/tazobactam em comparação com 138 de 185 (74,6%), aleatorizados para meropenem (diferença de risco, 6,2% [IC 95% - 15,5 a 3,1%]; P = 0,19). Para desfechos secundários, os testes estatísticos foram bicaudais, com um P <0,05 considerado significativo.

Neste ensaio, foi encontrado um desequilíbrio de mortalidade entre os grupos de estudo. Supôs-se que as mortes ocorridas no grupo piperacilina/tazobactam estivessem relacionadas com doenças subjacentes e não à infecção concomitante.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

As concentrações máximas de piperacilina e de tazobactam após administração de 4 g/0,5 g, durante 30 minutos por perfusão intravenosa, são respetivamente de 298 µg/ml e de 34 µg/ml.

### Distribuição

Tanto a piperacilina como o tazobactam ligam-se às proteínas plasmáticas numa proporção aproximada de 30%. A ligação às proteínas da piperacilina ou do tazobactam não é afetada pela presença do outro composto. A ligação às proteínas do metabolito de tazobactam é insignificante.

A associação de piperacilina/tazobactam distribui-se amplamente pelos tecidos e fluidos do organismo, incluindo a mucosa intestinal, vesícula biliar, pulmões, bÍlis e osso. As concentrações tecidulares médias são geralmente 50% a 100% das concentrações plasmáticas. À semelhança das outras penicilinas, a distribuição no líquido cefalorraquidiano é baixa em indivíduos que não têm as meninges inflamadas.

### Biotransformação

A piperacilina é metabolizada no metabolito desacetil microbiologicamente ativo, de menor importância. O tazobactam é metabolizado num único metabolito que se verificou ser microbiologicamente inativo.

### Eliminação

A piperacilina e o tazobactam são eliminados pelos rins por filtração glomerular e secreção tubular.

A piperacilina é excretada rapidamente sob a forma da substância inalterada, com 68% da dose administrada a aparecer na urina. O tazobactam e o seu metabolito são eliminados principalmente por excreção renal com 80% da dose administrada a aparecer na urina sob a forma de substância inalterada e o restante sob a forma do metabolito. A piperacilina, o tazobactam e o desacetil-piperacilina também são segregados na bÍlis.

Após administração de doses únicas e doses múltiplas da associação piperacilina/tazobactam a indivíduos saudáveis, a semivida plasmática da piperacilina

e do tazobactam variou entre 0,7 e 1,2 horas e não foi afetada pela dose ou pela duração da perfusão. As semividas de eliminação da piperacilina e do tazobactam aumentam com a diminuição da depuração renal.

Não existem alterações significativas da farmacocinética da piperacilina causadas pelo tazobactam. A piperacilina parece diminuir ligeiramente a depuração do tazobactam.

#### Populações especiais

As semividas da piperacilina e do tazobactam aumentam em cerca de 25% e 18%, respetivamente, em doentes com cirrose hepática em comparação com indivíduos saudáveis.

As semividas da piperacilina e do tazobactam aumentam com a diminuição da depuração da creatinina. O aumento da semivida é, respetivamente, duas e quatro vezes superior para a piperacilina e para o tazobactam quando a depuração da creatinina é inferior a 20 ml/min, em comparação com doentes com função renal normal.

A hemodiálise remove 30% a 50% de piperacilina/tazobactam, sendo removida mais 5% da dose de tazobactam sob a forma do metabolito de tazobactam. A diálise peritoneal remove aproximadamente 6% e 21% das doses de piperacilina e de tazobactam, respetivamente, sendo removida até 18% da dose de tazobactam sob a forma do seu metabolito.

#### População pediátrica

Numa análise farmacocinética populacional, a depuração calculada em doentes entre os 9 meses e os 12 anos de idade foi comparável à dos adultos, com um valor médio (EP) populacional de 5,64 (0,34) ml/min/kg. O cálculo da depuração da piperacilina é de 80% deste valor em doentes pediátricos com 2 a 9 meses de idade. O valor médio (EP) populacional do volume de distribuição da piperacilina é de 0,243 (0,011) l/kg e é independente da idade.

#### Doentes idosos

As semividas médias da piperacilina e do tazobactam foram respetivamente 32% e 55% mais longas nos idosos em comparação com os indivíduos mais jovens. Esta diferença pode ser devida a alterações da depuração da creatinina, relacionadas com a idade.

#### Raça

Não se observaram diferenças na farmacocinética da piperacilina ou do tazobactam entre voluntários saudáveis asiáticos (n=9) e caucasianos (n=9) que receberam doses únicas de 4 g/0,5 g.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida e genotoxicidade. Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade com a piperacilina/tazobactam.

Um estudo de fertilidade e reprodução geral em ratos com administração intraperitoneal de tazobactam ou associação de piperacilina/tazobactam mostrou

uma diminuição do tamanho das ninhadas e um aumento do número de fetos com atrasos da ossificação e alterações das costelas, simultaneamente à toxicidade materna. A fertilidade da geração F1 e o desenvolvimento embrionário da geração F2 não sofreram alterações.

Estudos de teratogenicidade em ratos e ratinhos com administração intravenosa de tazobactam ou associação de piperacilina/tazobactam resultaram em ligeiras reduções no peso fetal dos ratos em doses maternas tóxicas, mas não demonstraram efeitos teratogénicos.

Observaram-se alterações do desenvolvimento peri/pós-natal (diminuição dos pesos fetais, aumento da mortalidade das crias, aumento de nados-mortos) simultaneamente com toxicidade materna após administração intraperitoneal de tazobactam ou da associação piperacilina/tazobactam no rato.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Nenhum.

### 6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

Sempre que a piperacilina/tazobactam é utilizada concomitantemente com outro antibiótico (exemplo: aminoglicosídeos), os fármacos devem ser administrados separadamente. A mistura da Piperacilina/Tazobactam Kabi com um aminoglicosídeo in vitro pode resultar numa inativação substancial do aminoglicosídeo.

A Piperacilina/Tazobactam Kabi não deve ser misturada com outros fármacos numa seringa ou frasco de perfusão uma vez que a compatibilidade não foi estabelecida.

A Piperacilina/Tazobactam Kabi deve ser administrada através de um sistema de perfusão, separadamente de qualquer outro fármaco, a não ser que a compatibilidade seja provada.

Devido à instabilidade química, a Piperacilina/Tazobactam Kabi não deve ser utilizada em soluções que contenham bicarbonato de sódio.

A solução de Lactato de Ringer (Hartman) não é compatível com a piperacilina/tazobactam.

A Piperacilina/Tazobactam Kabi não deve ser adicionada a derivados do sangue ou hidrolisados da albumina.

### 6.3 Prazo de validade

Pó estéril para injetáveis na embalagem: 3 anos.

Piperacilina Tazobactam Kabi reconstituída/diluída: A estabilidade física e química em uso foi demonstrada durante 24 horas a 2°C-8°C.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser imediatamente utilizado. Se não for imediatamente utilizado, os períodos de conservação em uso e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ser superiores a 24 horas entre 2°C-8°C, a não ser que a reconstituição/diluição tenham sido efetuadas sob condições controladas e validadas. A solução não utilizada deve ser eliminada.

#### 6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição/diluição, ver secção 6.3

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Piperacilina/Tazobactam Kabi 2 g/0,25 g:

Frascos para injetáveis de vidro (tipo II) incolor de 15 ml com rolhas de borracha de halobutilo.

Tamanhos de embalagem: 1, 5 e 10 frascos para injetáveis.

Frascos para injetáveis de vidro (tipo II) incolor de 50 ml com rolhas de borracha de halobutilo.

Tamanhos de embalagem: 1, 5 e 10 frascos para injetáveis.

Piperacilina / Tazobactam Kabi 4 g/0,5 g:

Frascos para injetáveis de vidro (tipo II) incolor de 50 ml com rolhas de borracha de halobutilo..

Tamanhos de embalagem: 1, 5 e 10 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A reconstituição e a diluição devem ser efetuadas em condições assépticas. A solução deve ser inspecionada visualmente para deteção de partículas e descoloração, antes da administração. A solução só deve ser utilizada se a solução estiver límpida e isenta de partículas.

##### Via intravenosa

Reconstitua cada frasco para injetáveis com o volume de solvente indicado na tabela seguinte, utilizando um dos solventes compatíveis para reconstituição. Agite até estar dissolvido. Quando agitado continuamente, a reconstituição ocorre geralmente ao fim de 5 a 10 minutos (ver abaixo as informações sobre o manuseamento).

Conteúdo do frasco para injetáveis	Volume de solvente* a ser adicionado ao frasco para injetáveis

2 g/0,25 g (2 g de piperacilina e 0,25 g de tazobactam)	10 ml
4 g/0,5 g (4 g de piperacilina e 0,5 g de tazobactam)	20 ml

\* Solventes compatíveis para reconstituição:

- Solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% (9 mg/ml)
- Água para preparações injetáveis(1)

(1) O volume máximo recomendado de água para preparações injetáveis por dose é de 50 ml.

As soluções reconstituídas devem ser extraídas do frasco para injetáveis com uma seringa. Quando reconstituído de acordo com as instruções, o conteúdo do frasco para injetáveis extraído com uma seringa fornecerá a quantidade mencionada no rótulo de piperacilina e tazobactam.

As soluções reconstituídas podem ser diluídas posteriormente até perfazerem o volume desejado (ex., 50 ml a 150 ml) com um dos seguintes solventes compatíveis:

Solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% (9 mg/ml)

Glucose a 5%

Dextrano a 6% em cloreto de sódio a 0,9%

Incompatibilidades, ver secção 6.2.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Apenas para utilização única. Eliminar a solução não utilizada.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Fresenius Kabi Pharma Portugal, Lda.

Zona Industrial do Lagedo

3465-157 Santiago de Besteiros

## 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Piperacilina / Tazobactam Fresenius Kabi 2g/0,25g:

5143441 - Embalagem de 1 frasco para injectáveis contendo 15ml.

5143458 - Embalagem de 5 frascos para injectáveis contendo 15ml.

5143466 - Embalagem de 10 frascos para injectáveis contendo 15ml.

5143474 - Embalagem de 1 frasco para injectáveis contendo 50ml.

5143508 - Embalagem de 5 frascos para injectáveis contendo 50ml.

5143516 - Embalagem de 10 frascos para injectáveis contendo 50ml.

Piperacilina / Tazobactam Fresenius Kabi 4g/0,5g:

5143524 - Embalagem de 1 frasco para injectáveis contendo 50ml.

5143532 - Embalagem de 5 frascos para injectáveis contendo 50ml.

5143540 - Embalagem de 10 frascos para injectáveis contendo 50ml.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE  
INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 07/10/2008

Data da última renovação: 17/03/2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO