

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr PIPERACILLIN ET TAZOBACTAM POUR INJECTION

Pipéracilline sodique et tazobactam sodique stérile

Poudre lyophilisée pour injection

Pour administration intraveineuse

2 g de pipéracilline (sous forme de pipéracilline sodique) et 0,25 g de tazobactam (sous forme de tazobactam sodique) par fiole

3 g de pipéracilline (sous forme de pipéracilline sodique) et 0,375 g de tazobactam (sous forme de tazobactam sodique) par fiole

4 g de pipéracilline (sous forme de pipéracilline sodique) et 0,5 g de tazobactam (sous forme de tazobactam sodique) par fiole

Antibiotique/inhibiteur de β -lactamases

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, Ontario
M8Z 2S6

Date de préparation :
Le 18 février 2015

N° de contrôle de la présentation : 181371

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES.....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	15
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE	21
STABILITÉ ET CONSERVATION	23
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	23
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	24
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	25
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	28
MICROBIOLOGIE.....	33
TOXICOLOGIE	37
RÉFÉRENCES.....	41
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	44

Pr PIPERACILLIN ET TAZOBACTAM POUR INJECTION

Pipéracilline sodique et tazobactam sodique stérile

Poudre lyophilisée pour injection

Pour administration intraveineuse

Antibiotique/inhibiteur de β -lactamases

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administrati	Forme posologique et teneur	Excipients d'importance clinique
Intraveineuse	Poudre pour solution, 2,25 g, 3,375 g, 4,5 g	Il n'y a aucun excipient d'importance clinique. <i>Voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

L'association pipéracilline-tazobactam pour injection est indiquée dans le traitement de patients souffrant d'infections bactériennes locales ou générales dues à des souches résistantes à la pipéracilline, sensibles à l'association pipéracilline-tazobactam, productrices de β -lactamases développées par les microorganismes désignés dans les états pathologiques suivants :

a) **Infections intra-abdominales**

L'appendicite (compiquée par une rupture ou la formation d'abcès) et la péritonite causées par les souches d'*Escherichia coli* résistantes à la pipéracilline et productrices de β -lactamases ou par les germes appartenant au groupe *Bacteroides fragilis*.

b) **Infections de la peau et des annexes cutanées**

Les infections de la peau et des annexes cutanées (avec ou sans complication), y compris cellulite, abcès cutanés, infections du pied chez le diabétique et infections ischémiques aiguës causées par des souches de *Staphylococcus aureus* productrices de β -lactamases et résistantes à la pipéracilline (souches non résistantes à la méthicilline).

c) **Infections gynécologiques**

Endométrite du postpartum ou infections pelviennes causées par des souches d'*Escherichia coli* productrices de β -lactamases et résistantes à la pipéracilline.

d) **Infections des voies respiratoires inférieures extrahospitalières**

Pneumonie extrahospitalière (d'intensité modérée seulement) causée par des souches d'*Hæmophilus influenzae* productrices de β -lactamases et résistantes à la pipéracilline.

e) **Pneumonie nosocomiale**

Pneumonie nosocomiale (d'intensité modérée à grave) causée par les souches de *Staphylococcus aureus* productrices de β -lactamases et résistantes à la pipéracilline, et par les souches sensibles à l'association pipéracilline-tazobactam de *Acinetobacter baumannii*, *Hæmophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa*. La pneumonie nosocomiale à *P. aeruginosa* doit être traitée en association avec un aminoside (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

Bien que l'association pipéracilline-tazobactam pour injection pour injection ne soit indiquée que pour les affections mentionnées ci-dessus, les infections causées par des microorganismes sensibles à la pipéracilline répondent aussi au traitement par l'association pipéracilline-tazobactam, car il renferme de la pipéracilline. Le tazobactam contenu dans cette association ne diminue pas l'activité de la pipéracilline sur les microorganismes sensibles à celle-ci. Par conséquent, le traitement des infections polymicrobiennes causées par des microorganismes sensibles à la pipéracilline et des microorganismes producteurs de β -lactamases sensibles à l'association pipéracilline-tazobactam ne devrait pas nécessiter l'ajout d'un autre antibiotique.

L'association pipéracilline-tazobactam peut être utile comme antibiothérapie de présomption précédant l'identification de l'agent pathogène en cause dans les affections où son emploi est indiqué, car il possède un large spectre d'activité bactéricide contre les microorganismes aérobies et anaérobies à Gram négatif et à Gram positif.

On doit habituellement procéder aux cultures appropriées avant d'entreprendre le traitement antibiotique de façon à isoler et à identifier les agents pathogènes en cause et à déterminer leur sensibilité à l'association pipéracilline-tazobactam. Le traitement antibiotique doit être modifié, s'il y a lieu, lorsque les résultats des cultures et des tests de sensibilité sont connus.

Personnes âgées (> 65 ans) :

Chez le patient de plus de 65 ans, le risque de réactions indésirables n'augmente pas uniquement en fonction de l'âge. Toutefois, la posologie doit être adaptée en cas d'insuffisance rénale (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées, et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Posologie recommandée et réglage posologique, Insuffisance rénale*).

Enfants (< 12 ans) :

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants*).

CONTRE-INDICATIONS

L'emploi de pipéracilline sodique-tazobactam sodique est contre-indiqué :

- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation ou des composants du contenant. Voir **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** pour connaître la liste complète des ingrédients.
- Chez les patients ayant des antécédents de réactions allergiques à n'importe quelle pénicilline ou céphalosporine ou aux inhibiteurs de β -lactamases.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Mises en garde et précautions importantes

- On a signalé des réactions d'hypersensibilité (réaction anaphylactoïde, réaction anaphylactique, choc anaphylactoïde, choc anaphylactique) graves et parfois mortelles chez des sujets traités par les pénicillines. Ces réactions sont plus susceptibles de survenir chez les sujets ayant des antécédents de sensibilité à de multiples allergènes. On a signalé des cas où des sujets ayant des antécédents d'hypersensibilité à la pénicilline ont manifesté des réactions d'hypersensibilité graves lors d'un traitement par les céphalosporines.
- Avant d'amorcer le traitement par l'association pipéracilline-tazobactam pour injection pour injection, il faut vérifier si le patient a déjà présenté des réactions d'hypersensibilité aux pénicillines, aux céphalosporines ou à d'autres allergènes. Si une réaction allergique survient pendant le traitement par l'association pipéracilline-tazobactam, il faut cesser l'administration de l'antibiotique et entreprendre un traitement approprié. Des réactions anaphylactoïdes graves exigent un traitement d'urgence par l'administration d'épinéphrine et d'oxygène ainsi que des stéroïdes par voie i.v. Il faut également dégager les voies aériennes, y compris au moyen de l'intubation, tel qu'indiqué.

Généralités

Comme dans le cas des autres pénicillines semi-synthétiques, le traitement par la pipéracilline a été associé à une incidence accrue de fièvre et d'éruption cutanée chez les patients atteints de fibrose kystique.

En raison de son instabilité chimique, l'association pipéracilline-tazobactam pour injection ne doit pas être administré par voie intraveineuse avec des solutions ne contenant que du bicarbonate de sodium (*voir* **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Administration, Reconstitution**).

L'association pipéracilline-tazobactam pour injection ne doit pas être ajoutée à des produits dérivés du sang ni à des hydrolysats de l'albumine.

L'emploi de l'association pipéracilline-tazobactam pour injection avec d'autres médicaments peut entraîner des interactions médicament-médicament (*voir* **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

Capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine

L'effet de l'association pipéracilline-tazobactam sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines n'a fait l'objet d'aucune étude.

Carcinogénèse et mutagénèse

Aucune étude de longue durée n'a été menée chez l'animal afin d'évaluer le pouvoir cancérogène de l'association pipéracilline-tazobactam, de la pipéracilline ou du tazobactam (*voir* **TOXICOLOGIE**).

Appareil digestif

Maladies associées à *Clostridium difficile*

Des cas de maladies associées à *Clostridium difficile* (MACD) ont été signalés en rapport avec l'utilisation de nombreux antibiotiques, y compris l'association pipéracilline-tazobactam pour injection. Les MACD sont de gravité variable, pouvant aller d'une légère diarrhée à une colite mortelle. C'est pourquoi il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de colectasie ou de perforation du côlon après avoir reçu un antibiotique. Des cas de MACD ont été signalés jusqu'à deux mois après l'arrêt du traitement antibiotique.

Le traitement par un antibiotique peut perturber la flore normale du côlon et favoriser ainsi la prolifération de *Clostridium difficile*. *Clostridium difficile* sécrète deux toxines (A et B) qui sont à l'origine de la maladie. Les MACD sont une cause fréquente de morbidité et de mortalité. Elles peuvent être réfractaires au traitement antibiotique.

En cas de MACD présumée ou confirmée, on doit instaurer les mesures thérapeutiques appropriées. Les cas bénins de MACD répondent généralement bien à un simple arrêt du traitement antibiotique non dirigé contre *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés ou graves, on doit envisager l'administration de liquides, d'électrolytes et d'un supplément protéique, ainsi qu'une antibiothérapie dont l'efficacité clinique contre *Clostridium difficile* est reconnue. Si la situation clinique l'indique, une évaluation chirurgicale peut être entreprise, car certains cas graves peuvent commander une intervention chirurgicale (*voir* **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Hématologie

Des hémorragies ou des leucopénies importantes à la suite d'une administration prolongée sont survenues chez certains patients traités par des β -lactamines, dont la pipéracilline. Ces réactions ont

parfois été associées à des anomalies des épreuves de coagulation, comme le temps de coagulation, l'agrégation plaquettaire et le temps de Quick. Elles sont plus susceptibles de se manifester en présence d'insuffisance rénale. En cas d'hémorragies, il faut cesser l'administration de l'antibiotique et instaurer un traitement approprié.

Une leucopénie et une neutropénie peuvent survenir, particulièrement pendant un traitement au long cours. Par conséquent, une évaluation périodique de la fonction hématopoïétique s'impose (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Système nerveux

Comme avec les autres pénicillines, une excitabilité neuromusculaire ou des convulsions peuvent survenir lors de l'administration intraveineuse de doses supérieures à celles qui sont recommandées (particulièrement en présence d'insuffisance rénale).

Fonction rénale

Chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 40 mL/min et ceux sous dialyse (hémodialyse et dialyse péritonéale continue ambulatoire [DPCA]), la dose intraveineuse doit être adaptée au degré d'insuffisance rénale (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Posologie recommandée et réglage posologique, Insuffisance rénale**). Voir aussi **Hématologie** et **Système nerveux** ci-haut.

Sensibilité/résistance

Il faut se rappeler que l'émergence de microorganismes résistants susceptibles de causer des surinfections est toujours possible. Si cela se produit, il faut prendre les mesures appropriées.

Fonction sexuelle/reproduction

Dans le cadre d'études menées chez l'animal, des effets toxiques pour la reproduction et le développement ont été démontrés chez le rat à des doses toxiques pour les mères administrées par voie intraveineuse ou intrapéritonéale, mais aucun effet tératogène n'a été observé lorsque l'association pipéracilline-tazobactam a été administrée par voie intraveineuse (voir **TOXICOLOGIE**).

Réactions cutanées

De graves réactions cutanées, notamment le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, ont été signalées chez des patients recevant l'association pipéracilline-tazobactam (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Il faut suivre de près les patients présentant des éruptions cutanées, et interrompre le traitement par la pipéracilline et le tazobactam si les lésions s'aggravent.

Populations particulières

Femmes enceintes : Dans le cadre d'études chez l'animal, on a observé des effets toxiques pour la reproduction et le développement, mais pas d'effet tératogène, à des doses toxiques chez les mères (voir **TOXICOLOGIE**). Aucune étude appropriée et bien contrôlée avec l'association pipéracilline-tazobactam ou avec la pipéracilline ou le tazobactam seuls n'a été réalisée chez la femme enceinte. La pipéracilline et le tazobactam traversent le placenta. Les études de reproduction et de tératologie chez les animaux n'ont révélé aucun effet indésirable sur les fœtus (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction sexuelle/reproduction**). Puisque les études sur la

reproduction animale ne sont pas toujours représentatives de la réaction chez l'humain, la femme enceinte ne doit être traitée par l'association pipéracilline-tazobactam pour injection que si les bienfaits prévus l'emportent sur les risques possibles pour elle et le fœtus.

Femmes qui allaitent : L'association pipéracilline-tazobactam doit être administrée avec prudence aux mères qui allaitent. La pipéracilline est éliminée en faibles concentrations dans le lait maternel; les concentrations de tazobactam dans le lait maternel n'ont pas encore été étudiées. Les femmes qui allaitent ne devraient recevoir ce médicament que si les bienfaits prévus l'emportent sur les risques possibles pour la mère et l'enfant.

Enfants (< 12 ans) : L'innocuité et l'efficacité du produit n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans.

Personnes âgées (> 65 ans) : Chez le patient de plus de 65 ans, le risque de réactions indésirables n'augmente pas uniquement en raison de l'âge. Toutefois, la posologie doit être adaptée en cas d'insuffisance rénale (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Posologie recommandée et réglage posologique, Insuffisance rénale*).

En général, on doit déterminer avec prudence la dose d'un patient âgé, en commençant par la dose la plus faible de l'éventail posologique, vu la fréquence accrue de dysfonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque, de maladie concomitante ou d'un autre traitement médicamenteux.

L'association pipéracilline-tazobactam pour injection renferme 64 mg (2,79 mEq) de sodium par gramme de pipéracilline contenue dans l'association médicamenteuse. Aux doses habituellement recommandées, les patients ingèrent de 768 à 1 024 mg (33,5 à 44,6 mEq) de sodium par jour. Pour les personnes âgées qui présentent une natriurie réduite, cette charge en sel peut avoir des conséquences importantes sur le plan clinique en présence de certaines maladies, comme l'insuffisance cardiaque congestive.

On sait que ce médicament est éliminé par voie rénale, et le risque de réactions toxiques pourrait être plus élevé chez les patients présentant une insuffisance rénale. Il faut donc déterminer soigneusement la posologie chez les personnes âgées, ces dernières étant plus susceptibles de présenter une fonction rénale diminuée. Une surveillance de la fonction rénale pourrait se révéler utile.

Surveillance et épreuves de laboratoire

L'association pipéracilline-tazobactam pour injection renferme en tout 2,35 mEq (64 mg) de sodium (Na⁺) par gramme de pipéracilline contenue dans l'association médicamenteuse. Il faut en tenir compte lorsqu'on traite un patient dont l'état requiert un régime hyposodé. Il faut évaluer périodiquement les électrolytes chez le patient dont les réserves potassiques sont basses et se rappeler la possibilité d'une hypokaliémie chez le patient dont les réserves potassiques sont potentiellement basses et qui subit un traitement cytotoxique ou prend un diurétique.

Une évaluation périodique de la fonction hématopoïétique doit être effectuée, surtout chez le patient qui suit un traitement de longue durée (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Hématologie et EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalies des résultats hématologiques et biologiques***).

Les paramètres de la coagulation doivent être évalués plus fréquemment et surveillés régulièrement pendant l'administration simultanée de l'association pipéracilline-tazobactam pour injection et de fortes doses d'héparine, d'anticoagulants oraux ou d'autres médicaments susceptibles de modifier la coagulation sanguine ou le fonctionnement des thrombocytes (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament*).

La pipéracilline peut diminuer l'élimination du méthotrexate. On doit surveiller les concentrations sériques de méthotrexate chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant par l'association pipéracilline-tazobactam pour injection pour injection et le méthotrexate afin d'éviter l'intoxication médicamenteuse (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament*).

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Essais cliniques (sauf la pneumonie nosocomiale)

Lors des études cliniques, 2 621 patients partout dans le monde ont été traités par l'association pipéracilline-tazobactam pendant les essais de phase III. Lors des principaux essais cliniques menés en Amérique du Nord (n = 830 patients), 90 % des manifestations indésirables signalées étaient passagères et de gravité légère à modérée. Toutefois, chez 3,2 % des patients traités partout dans le monde, l'administration de l'association pipéracilline-tazobactam a été interrompue en raison de manifestations indésirables, principalement de réactions cutanées (1,3 %), dont éruption cutanée et prurit; de réactions touchant l'appareil digestif (0,9 %), dont diarrhées, nausées et vomissements, et de réactions allergiques (0,5 %).

On a également signalé des réactions indésirables locales, sans égard à leur lien avec le traitement par l'association pipéracilline-tazobactam, comme une phlébite (1,3 %), une réaction au point d'injection (0,5 %), de la douleur (0,2 %), de l'inflammation (0,2 %), une thrombophlébite (0,2 %) et un œdème (0,1 %).

Selon les résultats obtenus chez les patients des études menées en Amérique du Nord (n = 1 063), les manifestations indésirables dont l'incidence était la plus élevée, sans égard à leur lien avec le traitement par l'association pipéracilline-tazobactam, comprenaient diarrhées (11,3 %); maux de tête (7,7 %); constipation (7,7 %); nausées (6,9 %); insomnie (6,6 %); éruption cutanée (4,2 %), y compris celles de nature maculopapuleuse, bulleuse, urticarienne et eczémateuse; vomissements (3,3 %); dyspepsie (3,3 %); prurit (3,1 %); changement dans les selles (2,4 %); fièvre (2,4 %);

agitation (2,1 %); douleur (1,7 %); candidose (1,6 %); hypertension (1,6 %); étourdissements (1,4 %); douleur abdominale (1,3 %); douleur thoracique (1,3 %); œdème (1,2 %); anxiété (1,2 %); rhinite (1,2 %); dyspnée (1,1 %).

Essais cliniques sur la pneumonie nosocomiale :

Dans un essai terminé ayant porté sur la pneumonie nosocomiale, 222 patients ont été traités par l'association pipéracilline-tazobactam à raison de 4,5 g toutes les 6 heures en association avec un aminoside et 215 patients, par un traitement de référence aussi en association avec un aminoside.

Dans cet essai, des manifestations indésirables sont survenues en cours de traitement chez 402 patients, dont 204 (91,9 %) traités par l'association pipéracilline-tazobactam et 198 (92,1 %) recevant le traitement de référence. Vingt-cinq (25; 11 %) patients du groupe sous pipéracilline-tazobactam et quatorze (14; 6,5 %) sujets du groupe témoin ($p > 0,05$) ont cessé le traitement à cause d'un effet indésirable.

Dans l'essai de pipéracilline-tazobactam en association avec un aminoside, les manifestations indésirables survenues chez plus de 1 % des sujets, que le clinicien chercheur a jugées être liées au médicament, ont été : diarrhées (17,6 %), fièvre (2,7 %), vomissements (2,7 %), infection des voies urinaires (2,7 %), éruption cutanée (2,3 %), douleur abdominale (1,8 %), œdème généralisé (1,8 %), candidose (1,8 %), nausées (1,8 %), candidose buccale (1,8 %), élévation de l'azote uréique sanguin (1,8 %), élévation de la créatinine (1,8 %), œdème périphérique (1,8 %), gonflement de l'abdomen (1,4 %), maux de tête (1,4 %), constipation (1,4 %), anomalies de la fonction hépatique (1,4 %), thrombocythémie (1,4 %), excoriations¹ (1,4 %) et sudation (1,4 %).

Effets indésirables peu courants (≤ 1 %) du médicament observés au cours des essais cliniques

Essais cliniques (sauf les essais sur la pneumonie nosocomiale)

D'autres manifestations indésirables cliniques et systémiques signalées chez 1,0 % des patients ou moins sont indiquées ci-dessous selon le système touché.

Troubles sanguins et lymphatiques : embolie mésentérique, purpura, épistaxis, embolie pulmonaire (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie*).

Troubles cardiaques : tachycardie, y compris supraventriculaire et ventriculaire, bradycardie, arythmie, y compris fibrillation auriculaire et ventriculaire, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque, collapsus cardiovasculaire, infarctus du myocarde.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : vertiges, acouphènes.

Troubles oculaires : photophobie.

Troubles digestifs : iléus, méléna, flatulences, hémorragie, gastrite, hoquet, stomatite ulcéreuse.

Lors des essais cliniques, on a signalé une colite pseudomembraneuse chez un patient. Les symptômes de la colite pseudomembraneuse peuvent survenir pendant un traitement antibactérien ou plus de deux mois après le traitement (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*,

¹ Terme de nécrose cutanée codé selon COSTART dans le CSR-44881, tableau à l'appui 10-3.

Appareil digestif).

Troubles généraux et réactions au point d'administration : frissons, malaise, soif.

Troubles hépatobiliaires : ictère.

Troubles du système immunitaire : anaphylaxie (y compris le choc). Incidence accrue de fièvre et d'éruption cutanée chez les patients atteints de fibrose kystique.

Infections et infestations : candidose, vaginite, pharyngite.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypoglycémie symptomatique.

Troubles des tissus musculaires, conjonctifs ou osseux : myalgie, arthralgie, dorsalgie.

Troubles du système nerveux : syncope, tremblements, convulsions, dysgueusie.

Troubles psychiatriques : confusion, hallucinations, dépression.

Troubles rénaux et urinaires : rétention, dysurie, oligurie, hématurie, incontinence.

Troubles des seins et de l'appareil reproducteur : leucorrhée, prurit génital.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : œdème pulmonaire, bronchospasme, toux.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : diaphorèse, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse.

Troubles vasculaires : bouffées vasomotrices, hypotension.

Essais cliniques sur la pneumonie nosocomiale :

Les effets indésirables liés au médicament qui ont été signalés chez 1 % des patients ou moins dans l'essai clinique sur l'association pipéracilline-tazobactam avec à un aminoside pour traiter la pneumonie nosocomiale ont été : acidose, insuffisance rénale aiguë, agitation, taux accru de phosphatases alcalines, anémie, asthénie, fibrillation auriculaire, douleur thoracique, dépression du SNC, colite, confusion, convulsions, toux accentuée, thrombocytopénie, déshydratation, dépression, diplopie, diminution de la concentration du médicament, sécheresse buccale, dyspepsie, dysphagie, dyspnée, dysurie, éosinophilie, dermatite fongique, gastrite, glossite, crise épileptique tonico-clonique (grand mal), hématurie, hyperglycémie, hypernatrémie, hypertension, hypertonie, hyperventilation, anémie hypochrome, hypoglycémie, hypokaliémie, hyponatrémie, hypophosphatémie, hypoxie, iléus, œdème au point d'injection, douleur au point d'injection, réaction au point d'injection, anomalie de la fonction rénale, leucocytose, leucopénie, réaction locale à l'injection, méléna, douleur, diminution de la prothrombine, prurit, difficulté respiratoire, augmentation du taux d'ASAT, augmentation du taux d'ALAT, bradycardie sinusale, somnolence, stomatite, stupeur, tremblements, tachycardie, extrasystoles ventriculaires et tachycardie ventriculaire.

Anomalies des résultats hématologiques et biologiques

Les modifications des constantes biologiques, sans égard à leur lien avec le médicament, qui ont été signalées dans l'ensemble des essais cliniques, y compris ceux contre la pneumonie nosocomiale dans lesquels on a utilisé une dose de pipéracilline-tazobactam pour injection plus élevée en association avec un aminoside, comprennent :

Hématologie : agranulocytose, pancytopénie, anémie, baisse du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, thrombocytopénie, augmentation du nombre des plaquettes, éosinophilie, leucopénie, neutropénie. La leucopénie ou la neutropénie associée à l'administration de l'association pipéracilline-tazobactam semble être réversible et est plus fréquemment associée à une administration prolongée, c'est-à-dire ≥ 21 jours de traitement. Le traitement a été interrompu chez ces patients; certains d'entre eux présentaient également des symptômes généraux (p. ex. fièvre, rigidité, frissons).

Coagulation : test de Coombs direct positif, prolongation du temps de Quick, prolongation du temps de céphaline, prolongation du temps de saignement.

Fonction hépatique : augmentation de l'ASAT, de l'ALAT, des phosphatases alcalines, augmentation de la gamma-glutamyl-transférase.

Fonction rénale : augmentation de la créatinine sérique et de l'azote uréique du sang, insuffisance rénale.

Urines : protéinurie, hématurie, pyurie.

D'autres modifications des constantes biologiques comprennent des anomalies relatives aux électrolytes (p. ex. augmentations et diminutions des taux de sodium, de potassium et de calcium), de l'hyperglycémie et une diminution des protéines totales ou de l'albumine. Chez les personnes atteintes de maladies hépatiques ou à qui l'on administre un traitement cytotoxique ou des diurétiques, on a signalé de rares cas où l'association pipéracilline-tazobactam a produit une baisse de la concentration sérique de potassium à des doses élevées de pipéracilline.

On a aussi signalé les effets indésirables suivants lors de l'administration de pipéracilline sodique stérile :

Troubles hépatobiliaires : hépatite cholestatique.

Troubles du système nerveux : relâchement musculaire prolongé (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Vécuronium*).

Troubles rénaux et urinaires : rares cas de néphrite tubulo-interstitielle.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : rares cas d'érythème polymorphe et de syndrome de Stevens-Johnson.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

D'autres manifestations indésirables ont été signalées en pharmacovigilance dans le monde avec l'association pipéracilline-tazobactam. Les circonstances font en sorte que la relation de cause à effet avec l'association pipéracilline-tazobactam n'a pu être établie.

Troubles sanguins et lymphatiques : anémie hémolytique, anémie, thrombocytose, agranulocytose, pancytopénie.

Troubles hépatobiliaires : hépatite, ictère cholestasique.

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité, réaction anaphylactoïde, réaction anaphylactique, choc anaphylactoïde, choc anaphylactique.

Infections et infestations : candidose.

Troubles rénaux et urinaires : néphrite tubulo-interstitielle, insuffisance rénale.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, dermatite bulleuse.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Aminosides

Le mélange d'antibiotiques inhibiteurs de β -lactamases et d'un aminoside *in vitro* peut entraîner une inactivation importante de l'aminoside. Par conséquent, quand un traitement concomitant avec un aminoside est indiqué, l'association pipéracilline-tazobactam pour injection pour injection et l'aminoside doivent être administrés séparément.

On a toutefois observé que la nouvelle préparation de l'association pipéracilline-tazobactam pour injection pour injection contenant du sel disodique de l'acide éthylènediaminetétracétique (EDTA) est compatible *in vitro* avec l'amikacine et la gentamicine lorsque le mélange est effectué dans certains diluants et selon des concentrations précises pour l'administration simultanée à l'aide d'une tubulure en Y (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Posologie recommandée et réglage posologique*). La nouvelle préparation de l'association pipéracilline-tazobactam pour injection pour injection contenant du sel disodique de l'acide éthylènediaminetétracétique (EDTA) n'est pas compatible avec la tobramycine pour l'administration simultanée à l'aide d'une tubulure en Y (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Posologie recommandée et réglage posologique*).

L'inactivation des aminosides en présence d'agents de la classe des pénicillines est un fait reconnu. On croit qu'il y a formation de complexes pénicilline-aminoside; ces complexes sont inactifs sur le plan microbiologique, et leur toxicité demeure inconnue. L'administration séquentielle de

l'association pipéracilline-tazobactam pour injection pour injection et de tobramycine à des patients normorénaux ou présentant une insuffisance rénale légère ou modérée a entraîné une légère diminution des concentrations sériques de tobramycine, mais n'a pas eu d'effet important sur la pharmacocinétique de la tobramycine. L'administration d'aminosides en association avec la pipéracilline à des patients atteints d'insuffisance rénale terminale et hémodialysés peut entraîner une modification substantielle des concentrations d'aminosides (particulièrement en ce qui concerne la tobramycine); on devrait donc surveiller les concentrations d'aminosides chez ces patients. Étant donné que les aminosides ne sont pas tous également sensibles à l'inactivation par la pipéracilline, le choix d'un aminoside devrait reposer sur cette considération s'il est administré en association avec la pipéracilline à ces patients.

Probénécide

L'administration concomitante de l'association pipéracilline-tazobactam et de probénécide prolonge les demi-vies de la pipéracilline (21 %) et du tazobactam (71 %) et diminue la clairance rénale de la pipéracilline et du tazobactam; les concentrations plasmatiques maximales de chacun de ces médicaments ne sont toutefois pas modifiées.

Vancomycine : Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre l'association pipéracilline-tazobactam et la vancomycine.

Héparine : Les paramètres de la coagulation doivent être évalués plus fréquemment et surveillés régulièrement pendant l'administration simultanée de fortes doses d'héparine, d'anticoagulants oraux et d'autres médicaments susceptibles de modifier la coagulation sanguine ou le fonctionnement des thrombocytes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Vécuronium : L'administration concomitante de pipéracilline et de vécuronium a été mise en cause dans la prolongation du blocage neuromusculaire par le vécuronium. L'association pipéracilline-tazobactam pour injection pour injection pourrait produire le même phénomène s'il était administré avec le vécuronium. Étant donné leurs mécanismes d'action similaires, on suppose que le blocage neuromusculaire produit par n'importe quel myorelaxant non dépolarisant pourrait se prolonger en présence de pipéracilline Voir le feuillet de renseignements pour le bromure de vécuronium.

Méthotrexate

La pipéracilline peut diminuer l'élimination du méthotrexate; on doit donc surveiller les taux sériques de méthotrexate chez les patients afin d'éviter l'intoxication médicamenteuse (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire**).

La solution de Ringer au lactate n'est pas compatible avec la préparation l'association pipéracilline-tazobactam pour injection pour injection ne contenant pas de sel disodique de l'acide éthylènediaminetétracétique (EDTA) (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Administration, Reconstitution**).

Lorsque l'association pipéracilline-tazobactam pour injection est administrée en même temps qu'un autre antibiotique, on ne doit pas mélanger les deux médicaments dans la même solution, mais les administrer séparément.

Interactions médicament-aliment

On n'a pas relevé d'interaction de cette nature.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction n'a été établie avec des produits à base d'herbes médicinales.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

Comme dans le cas des autres pénicillines, l'administration de l'association pipéracilline-tazobactam pour injection peut entraîner des résultats faussement positifs lorsqu'on détermine la glycosurie au moyen de la méthode par réduction du cuivre (CLINITEST^{MD 2}). On recommande d'employer un test glycosurique enzymatique utilisant la glucose-oxydase comme réactif (comme DIASTIX^{MD 2} ou TES-TAPE^{MD 3}).

On a rapporté des résultats positifs du test Platelia Aspergillus EIA de Bio-Rad Laboratories chez les patients recevant un traitement à la pipéracilline-tazobactam injectable et n'ayant présenté par la suite aucune infection à Aspergillus. Des réactions croisées concernant des polysaccharides et des polyfuranoses non liés à cette infection dans le test Platelia Aspergillus EIA de Bio-Rad Laboratories ont été rapportées. Par conséquent, les résultats positifs du test chez des patients recevant un traitement à la pipéracilline-tazobactam devraient être interprétés avec circonspection et confirmés par d'autres méthodes diagnostiques.

Effets du médicament sur le style de vie

On n'a pas relevé d'effets de cette nature.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie recommandée et réglage posologique

La posologie quotidienne habituelle de l'association pipéracilline-tazobactam pour injection (pipéracilline sodique/tazobactam sodique stérile) chez les adultes est de 3,375 g (3,0 g pipéracilline sodique/0,375 g tazobactam sodique) toutes les 6 heures pour un total de 13,5 g (12,0 g pipéracilline sodique/1,5 g tazobactam sodique).

Les données d'essais cliniques dans le traitement d'infections intra-abdominales corroborent l'efficacité d'une dose de 4,5 g de l'association pipéracilline-tazobactam pour injection (4,0 g de pipéracilline sodique/0,5 g de tazobactam sodique) administrée toutes les 8 heures.

Pneumonie nosocomiale

Le traitement de présomption de la pneumonie nosocomiale par l'association pipéracilline-tazobactam doit commencer à la posologie de 4,5 g (4,0 g pipéracilline sodique/0,5 g tazobactam sodique) toutes les six heures, en association avec un aminoside, pour une dose totale de 18,0 g (16,0 g de pipéracilline sodique et 2,0 g de tazobactam sodique). Lorsque le *Pseudomonas aeruginosa* est isolé, il faut continuer le traitement avec l'aminoside. Si ce bacille n'est pas isolé, le médecin traitant peut cesser l'administration de l'aminoside s'il le juge approprié.

² CLINITEST^{MD} et DIASTIX^{MD} sont des marques déposées d'Ames Division, Miles Laboratories, Inc.

³ TES-TAPE^{MD} est une marque déposée d'Eli Lilly et compagnie

Puisque les bêta-lactamines entraînent l'inactivation *in vitro* des aminosides, l'association pipéracilline-tazobactam pour injection et l'aminoside doivent être administrés séparément. L'association pipéracilline-tazobactam pour injection et l'aminoside doivent être reconstitués, dilués et administrés séparément lorsqu'un traitement concomitant avec un aminoside est indiqué (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Aminosides*).

Seulement avec la nouvelle préparation de l'association pipéracilline-tazobactam pour injection contenant du sel disodique de l'acide éthylènediaminetétracétique (EDTA) :

Pour les cas où il est nécessaire d'administrer l'association pipéracilline-tazobactam pour injection et un aminoside simultanément, on a démontré la compatibilité de la préparation l'association pipéracilline-tazobactam contenant du sel disodique de l'acide éthylènediaminetétracétique (EDTA) fournie en fioles avec les aminosides suivants, conformément aux instructions données ci-dessous, pour l'administration simultanée à l'aide d'une tubulure en Y :

Les renseignements suivants ne s'appliquent qu'à la nouvelle préparation de l'association pipéracilline-tazobactam pour injection contenant du sel disodique de l'acide éthylènediaminetétracétique (EDTA). Ils ne sont valables pour aucune autre préparation de pipéracilline-tazobactam, y compris l'ancienne préparation de l'association pipéracilline-tazobactam pour injection (pipéracilline sodique-tazobactam sodique) ne contenant pas de sel disodique de l'acide éthylènediaminetétracétique (EDTA).

Aminoside	Dose de pipéracilline-tazobactam (en grammes)	Volume de diluant à utiliser avec la préparation de pipéracilline-tazobactam (en mL)	Limites [#] des concentrations d'aminoside (mg/mL)	Diluants acceptables
Amikacine	2,25, 3,375, 4,5	50, 100, 150	1,75-7,5	Solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou de dextrose à 5 %
Gentamicine	2,25, 3,375, 4,5	100, 150	0,7-3,32	Solution de chlorure de sodium 0,9 % ou de dextrose à 5 %

[#]On détermine la dose d'aminoside en fonction du poids du patient, du fonctionnement des reins (clairance de la créatinine) ainsi que du degré de l'infection (grave ou menaçant le pronostic vital).

Les limites des concentrations fournies dans le tableau ci-dessus sont établies en fonction de l'administration de l'aminoside en doses fractionnées (de 10 à 15 mg/kg/j en 2 doses quotidiennes pour l'amikacine, et de 3 à 5 mg/kg/j en 3 doses quotidiennes pour la gentamicine). On n'a pas évalué l'administration d'amikacine ou de gentamicine en une dose quotidienne unique ou en doses supérieures à celles qui sont indiquées ci-dessus avec la nouvelle préparation de l'association pipéracilline-tazobactam pour injection contenant du sel disodique de l'acide éthylènediaminetétracétique (EDTA), à l'aide d'une tubulure en Y. On doit consulter la notice de conditionnement de chaque aminoside pour obtenir des instructions complètes sur la posologie et l'administration.

L'association pipéracilline-tazobactam pour injection n'est pas compatible avec la tobramycine administrée simultanément à l'aide d'une tubulure en Y. La compatibilité de l'association pipéracilline-tazobactam pour injection avec d'autres aminosides n'a pas été établie. Seule est établie la compatibilité de l'amikacine et de la gentamicine, aux concentrations et aux volumes de diluant indiqués dans le tableau ci-dessus, avec la nouvelle

préparation de l'association pipéracilline-tazobactam contenant du sel disodique de l'acide éthylènediaminetétracétique, aux doses mentionnées dans le tableau ci-dessus, administrées simultanément à l'aide d'une tubulure en Y. L'administration simultanée par perfusion à l'aide d'une tubulure en Y d'une manière autre que celle décrite ci-dessus peut entraîner l'inactivation de l'aminoside par l'association pipéracilline-tazobactam pour injection.

La préparation l'association pipéracilline-tazobactam pour injection ne contenant pas de sel disodique de l'acide éthylènediaminetétracétique ne doit pas être administrée en concomitance avec l'amikacine ou la gentamicine par perfusion à l'aide d'une tubulure en Y. Par ailleurs, la solution de Ringer au lactate ne doit pas être utilisée pour diluer la préparation l'association pipéracilline-tazobactam pour injection ne contenant pas de sel disodique de l'acide éthylènediaminetétracétique en vue de son administration par voie i.v. (voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Administration, Reconstitution).

Insuffisance rénale

En présence d'insuffisance rénale, la posologie i.v. de l'association pipéracilline-tazobactam pour injection doit être ajustée selon la gravité du dysfonctionnement rénal. Chez les patients atteints de pneumonie nosocomiale recevant un traitement concomitant par aminoside, la posologie de l'aminoside doit être adaptée selon les recommandations thérapeutiques propres au produit utilisé. Les posologies quotidiennes recommandées pour l'association pipéracilline-tazobactam chez les insuffisants rénaux sont les suivantes :

Posologies de l'association pipéracilline-tazobactam pour injection recommandées pour les sujets normorénaux et les insuffisants rénaux (exprimées en poids total de pipéracilline-tazobactam)

Fonction rénale (clairance de la créatinine, en mL/min)	Toutes les indications (sauf la pneumonie nosocomiale)	Pneumonie nosocomiale
> 40 mL/min	3,375 g toutes les 6 h	4,5 g toutes les 6 h
20 à 40 mL/min*	2,25 g toutes les 6 h	3,375 g toutes les 6 h
< 20 mL/min*	2,25 g toutes les 8 h	2,25 g toutes les 6 h
Hémodialyse**	2,25 g toutes les 12 h	2,25 g toutes les 8 h
DPCA***	2,25 g toutes les 12 h	2,25 g toutes les 8 h
* Clairance de la créatinine pour les patients non hémodialysés ** Administrer 0,75 g après chaque séance de dialyse les jours d'hémodialyse *** DPCA = dialyse péritonéale continue ambulatoire		

Chez le patient sous hémodialyse, la dose maximale de l'association pipéracilline-tazobactam est de 2,25 g (2,0 g de pipéracilline sodique/0,25 g de tazobactam sodique) toutes les douze heures pour toutes les indications sauf la pneumonie nosocomiale, et de 2,25 g (2,0 g de pipéracilline sodique/0,25 g de tazobactam sodique) toutes les huit heures pour la pneumonie nosocomiale. De plus, puisque l'hémodialyse élimine de 30 à 40 % de la dose de l'association pipéracilline-tazobactam en 4 heures, une dose additionnelle de 0,75 g de l'association pipéracilline-tazobactam

(0,67 g de pipéracilline sodique/0,08 g de tazobactam sodique) doit être administrée après chaque séance de dialyse. En présence d'insuffisance rénale, la mesure des taux sériques de l'association pipéracilline-tazobactam aidera à adapter la posologie.

Le réglage posologique est fondé sur les données pharmacocinétiques. Aucun essai clinique n'a porté sur l'utilisation de l'association pipéracilline-tazobactam chez des insuffisants rénaux.

Durée du traitement

Le traitement par l'association pipéracilline-tazobactam pour injection dure habituellement 7 à 10 jours. Il est toutefois recommandé de poursuivre le traitement 7 à 14 jours dans les cas de pneumonie nosocomiale. Dans tous les cas, la durée du traitement doit dépendre de la gravité et du foyer de l'infection de même que de l'évolution clinique et bactériologique du patient.

Administration

L'association pipéracilline-tazobactam pour injection doit être administrée par perfusion intraveineuse lente durant 30 minutes (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique*).

Reconstitution : Reconstituer l'association pipéracilline-tazobactam pour injection dans au moins 5 mL d'un diluant approprié par gramme de pipéracilline. Utiliser un diluant qui figure dans la liste fournie ci-dessous. Agiter le contenant par un mouvement de rotation jusqu'à dissolution. Diluer la solution reconstituée avec un diluant recommandé pour obtenir le volume final désiré.

Reconstitution

Format de la fiole (pipéracilline-tazobactam)	Volume de diluant nécessaire par fiole	Volume approximatif du mélange obtenu	Concentration nominale par mL
2,25 g (2 g/0,25 g)	10 mL	11,60 mL	0,194 g/mL (0,172 g/mL/0,022 g/mL)
3,375 g (3 g/0,375 g)	15 mL	17,36 mL	0,194 g/mL (0,172 g/mL/0,022 g/mL)
4,5 g (4 g/0,5 g)	20 mL	23,15 mL	0,194 g/mL (0,172 g/mL/0,022 g/mL)

Reconstituer L'association pipéracilline-tazobactam pour injection avec 5 mL d'un <i>diluant compatible</i> de la liste suivante par gramme de pipéracilline.	Diluer la solution reconstituée de l'association pipéracilline-tazobactam pour injection avec 50 à 150 mL de l'une des <i>solutions compatibles pour administration intraveineuse</i> de la liste suivante.
Solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % Eau stérile pour injection Solution injectable de dextrose à 5 %	Solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % Eau stérile pour injection* Solution injectable de dextrose à 5 % Solution de Ringer au lactate (compatible seulement avec la nouvelle préparation de l'association pipéracilline-tazobactam pour injection contenant du sel disodique de l'acide éthylènediaminetétracétique)** *Le volume maximal recommandé d'eau stérile pour injection est de 50 mL par dose. **Leur compatibilité a été étudiée uniquement dans des

	sacs pour perfusion i.v. de 250 mL.
Solution bactériostatique de chlorure de sodium pour injection (avec alcool benzylique) Solution aqueuse bactériostatique pour injection (avec alcool benzylique) Solution aqueuse bactériostatique pour injection (avec parahydroxybenzoate)	Solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %

La solution de Ringer au lactate n'est compatible qu'avec la nouvelle préparation de l'association pipéracilline-tazobactam pour injection contenant du sel disodique de l'acide éthylènediaminetétracétique (EDTA).

Perfusion intraveineuse intermittente : Reconstituer tel qu'il est décrit précédemment, dans 5 mL d'un diluant recommandé par gramme de pipéracilline, et diluer ensuite la solution reconstituée dans le volume désiré (au moins 50 mL). Cette solution diluée doit être utilisée immédiatement. Administrer par perfusion durant au moins 30 minutes. Durant la perfusion, il est préférable de cesser l'administration de la solution de perfusion initiale.

Stabilité de l'association pipéracilline-tazobactam pour injection après la reconstitution

L'association pipéracilline-tazobactam pour injection est stable dans des récipients en verre ou en plastique (sacs et tubulures de perfusion i.v., seringues en plastique) lorsqu'il est reconstitué avec un diluant recommandé.

Les études sur la stabilité de l'association pipéracilline-tazobactam en fioles de verre ont démontré que la solution conservait sa stabilité chimique (puissance, pH de la solution reconstituée, apparence, description et limpidité) pendant 24 heures à la température ambiante et 48 heures au réfrigérateur. Jeter les portions non utilisées après 24 heures de conservation à la température ambiante ou 48 heures sous réfrigération.

POUR DES CONSIDÉRATIONS MICROBIENNES, IL EST HABITUELLEMENT RECOMMANDÉ D'UTILISER LES SOLUTIONS INTRAVEINEUSES DANS UN DÉLAI DE 24 HEURES SI ELLES SONT CONSERVÉES À LA TEMPÉRATURE AMBIANTE ET DE 72 HEURES SI ELLES SONT RÉFRIGÉRÉES (2-8 °C).

Les études sur la stabilité de l'association pipéracilline-tazobactam pour injection en sacs en polyoléfine pour perfusion i.v. ont démontré que la solution conservait sa stabilité chimique (puissance, apparence, description et limpidité) pendant 24 heures à la température ambiante et 72 heures au réfrigérateur. La stabilité et la compatibilité de l'association pipéracilline-tazobactam pour injection présentée dans des sacs en PVC pour perfusion i.v. n'ont pas été établies. L'association pipéracilline-tazobactam pour injection ne contient pas d'agent de conservation. On doit envisager le recours à une technique d'asepsie appropriée.

Comme avec tout autre produit parentéral, il faut inspecter visuellement les solutions intraveineuses avant l'administration, lorsque la solution et le contenant le permettent, pour en vérifier la clarté et déceler la présence de particules, d'un précipité, de coloration ou de fuites. Les solutions présentant un aspect trouble, des particules, un précipité, une coloration ou une fuite ne doivent pas être utilisées. Jeter tout reste de solution.

Incompatibilités

L'association pipéracilline-tazobactam pour injection ne doit pas être ajoutée à des produits dérivés du sang ni à des hydrolysats de l'albumine.

En raison de son instabilité chimique, l'association pipéracilline-tazobactam ne doit pas être administrée par voie i.v. avec des solutions ne contenant que du bicarbonate de sodium. On peut l'utiliser avec des mélanges pour administration i.v. renfermant d'autres ingrédients en plus du bicarbonate de sodium, jusqu'à 24 heures à la température ambiante et 48 heures sous réfrigération.

Les solutions contenant de la pipéracilline, du tazobactam et des hydrolysats de protéines ou des acides aminés doivent être utilisées en moins de 12 heures si elles sont conservées à la température ambiante et en moins de 24 heures si elles sont réfrigérées.

L'association pipéracilline-tazobactam pour injection ne doit pas être mélangée avec d'autres médicaments dans une seringue ou un flacon de perfusion puisque sa compatibilité n'a pas été établie.

SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région immédiatement.

Des cas de doses excessives de pipéracilline sodique-tazobactam sodique stérile ont été signalés après la commercialisation du produit. La majorité des réactions éprouvées dans ces cas, y compris les nausées, les vomissements et la diarrhée, ont aussi été signalées aux posologies habituelles. Les patients peuvent éprouver une excitabilité neuromusculaire ou des convulsions lors de l'administration intraveineuse de doses supérieures à celles qui sont recommandées (particulièrement en présence d'insuffisance rénale).

Le traitement doit viser le maintien des fonctions vitales et le soulagement des symptômes d'après les signes cliniques que présente le patient. On ne connaît aucun antidote, mais il est possible de réduire les concentrations sériques excessives de tazobactam ou de pipéracilline par l'hémodialyse. Comme dans le cas des autres pénicillines, l'administration i.v. de fortes doses peut entraîner une excitabilité neuromusculaire et des convulsions, en particulier en présence d'insuffisance rénale.

En cas d'excitabilité motrice ou de convulsions, on peut envisager le recours à des mesures générales de soutien incluant l'administration d'anticonvulsivants (p. ex., diazépam ou barbituriques).

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE

Mode d'action

L'association pipéracilline-tazobactam pour injection est une association antibactérienne injectable composée d'un antibiotique semi-synthétique, la pipéracilline sodique, et d'un inhibiteur de β -lactamases, le tazobactam sodique, pour administration intraveineuse. Ainsi, l'association pipéracilline-tazobactam allie les propriétés d'un antibiotique à large spectre à celles d'un inhibiteur de β -lactamases.

La pipéracilline sodique exerce son activité bactéricide en inhibant la formation de septum et la synthèse de la paroi cellulaire. Comme les autres antibiotiques de la classe des bêtalactamines, la pipéracilline empêche l'étape finale, appelée transpeptidation, de la biosynthèse du peptidoglycane (paroi cellulaire) chez les microorganismes sensibles en se fixant aux protéines de liaison à la pénicilline (PLP), les enzymes qui permettent la synthèse de la paroi cellulaire des bactéries. La pipéracilline est active *in vitro* contre différentes bactéries aérobies et anaérobies à Gram négatif et à Gram positif.

Pharmacodynamie

En raison de sa faible affinité pour les protéines de liaison à la pénicilline, le tazobactam sodique est doté d'une activité *in vitro* contre les bactéries qui s'avère peu importante sur le plan clinique. Il s'agit toutefois d'un inhibiteur de β -lactamases, soit les pénicillinases et les céphalosporinases de type III selon la classification Richmond-Sykes (type 2b et 2b' selon la classification Bush). Sa capacité à inhiber les pénicillinases de types II et IV (2a et 4) varie. À la posologie recommandée, les concentrations de tazobactam n'induisent pas les β -lactamases à médiation chromosomique.

Pharmacocinétique

Absorption : Les concentrations plasmatiques maximales de tazobactam et de pipéracilline sont atteintes dès la fin de la perfusion intraveineuse de l'association pipéracilline-tazobactam pour injection. Après une perfusion de 30 minutes de pipéracilline-tazobactam, la concentration plasmatique de pipéracilline est similaire à celle obtenue après l'administration d'une dose unique équivalente de pipéracilline. Après l'administration de doses de 2 g-0,25 g, de 3 g-0,375 g et de 4 g-0,5 g de pipéracilline-tazobactam, les concentrations plasmatiques maximales moyennes de pipéracilline sont respectivement d'environ 134, 242 et 298 $\mu\text{g/mL}$. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes correspondantes de tazobactam sont de 15, 24 et 34 $\mu\text{g/mL}$.

Après des perfusions i.v. de 30 minutes de 3 g-0,375 g (pipéracilline sodique-tazobactam sodique) toutes les 6 heures, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de pipéracilline et de tazobactam sont semblables à celles obtenues après la première dose. C'est également ce qui se produit après des perfusions de 30 minutes de 4 g-0,5 g ou de 2 g-0,25 g de l'association pipéracilline sodique-tazobactam sodique toutes les 6 heures. Les **tableaux 1A et 1B** indiquent les concentrations plasmatiques respectives à l'état d'équilibre après des perfusions de 30 minutes toutes les 6 heures.

TABLEAUX 1A et 1B

Concentrations plasmatiques moyennes à l'état d'équilibre observées chez des adultes après des perfusions i.v. de 30 minutes de l'association pipéracilline-tazobactam toutes les 6 heures

A) TAZOBACTAM

Dose*	Concentration plasmatique (µg/mL)						ASC (µg h/mL)
	30 min	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	ASC 0-6
2,0 g/0,25 g	14,8 (14)	7,2 (22)	2,6 (30)	1,1 (35)	0,7 (6) ^b	< 0,5	16,0 (21)
3,0 g/0,375 g	24,2 (14)	10,7 (7)	4,0 (18)	1,4 (21)	0,7 (16) ^a	< 0,5	25,0 (8)
4,0 g/0,5 g	33,8 (15)	17,3 (16)	6,8 (24)	2,8 (25)	1,3 (30)	< 0,5	39,8 (15)

* pipéracilline-tazobactam

a N = 4

b N = 3

B) PIPÉRACILLINE

Dose*	Concentration plasmatique (µg/mL)						ASC (µg h/mL)
	30 min	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	ASC 0-6
2,0 g/0,25 g	134 (14)	57 (14)	17,1 (23)	5,2 (32)	2,5 (35)	0,9 (14) ^a	131 (14)
3,0 g/0,375 g	242 (12)	106 (8)	34,6 (20)	11,5 (19)	5,1 (22)	1,0 (10)	242 (10)
4,0 g/0,5 g	298 (14)	141 (19)	46,6 (28)	16,4 (29)	6,9 (29)	1,4 (30)	322 (16)

* pipéracilline-tazobactam

a N = 4

Quarante-six sujets (dont 24 ont reçu 2,25 g et 4,5 g, et 22 ont reçu 3,375 g) ont participé à l'étude et tous ont pu faire l'objet d'une analyse pharmacocinétique.

Après l'administration d'une ou de plusieurs doses de l'association pipéracilline-tazobactam à des sujets en bonne santé, les demi-vies plasmatiques du tazobactam et de la pipéracilline varient de 0,7 à 1,2 heure et sont indépendantes de la dose administrée et de la durée de la perfusion.

Distribution : Le tazobactam et la pipéracilline sont largement distribués dans les tissus et les liquides organiques y compris, entre autres, la muqueuse intestinale, la vésicule biliaire, les poumons, les tissus des organes génitaux de la femme (utérus, ovaires et trompes de Fallope), le liquide interstitiel et la bile. En général, les concentrations moyennes retrouvées dans les tissus atteignent 50 à 100 % des concentrations plasmatiques. Comme on l'observe avec les autres pénicillines, la distribution du tazobactam et de la pipéracilline dans le liquide céphalorachidien des sujets présentant des méninges non enflammées est peu élevée.

Biotransformation : La pipéracilline est transformée en un métabolite déséthylé n'ayant qu'une faible activité antimicrobienne. Le tazobactam est métabolisé en un seul métabolite dépourvu d'activité pharmacologique ou antibactérienne.

Élimination : Le tazobactam et la pipéracilline sont éliminés par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Le tazobactam et son métabolite sont éliminés essentiellement par voie rénale, 80 % de la dose administrée sous forme inchangée et le reste sous forme métabolisée. La pipéracilline est rapidement éliminée sous forme inchangée dans l'urine (68 % de la dose administrée). La pipéracilline, le tazobactam et la pipéracilline déséthylée sont aussi éliminés dans la bile.

Populations particulières et états pathologiques

Insuffisance hépatique : Les demi-vies du tazobactam et de la pipéracilline augmentent respectivement d'environ 18 % et 25 % chez le patient atteint de cirrhose hépatique comparativement au sujet sain. Toutefois, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie de l'association pipéracilline-tazobactam pour injection en cas de cirrhose hépatique.

Insuffisance rénale : Après l'administration d'une dose unique en présence d'insuffisance rénale, les demi-vies du tazobactam et de la pipéracilline s'allongent en fonction de la diminution de la clairance de la créatinine. Si la clairance de la créatinine est inférieure à 20 mL/min, la demi-vie du tazobactam est multipliée par 4 et celle de la pipéracilline, multipliée par 2 comparativement à un sujet normorénal. On recommande d'adapter la posologie de pipéracilline-tazobactam lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 40 mL/min chez un patient recevant la dose quotidienne recommandée de pipéracilline-tazobactam (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Posologie recommandée et réglage posologique, Insuffisance rénale*).

L'hémodialyse élimine 30 à 40 % de la dose administrée de pipéracilline-tazobactam, ainsi que 5 % de la dose de tazobactam sous la forme de son métabolite. La dialyse péritonéale élimine environ 6 % de la dose de pipéracilline et 21 % de la dose de tazobactam, dont jusqu'à 16 % de cette dernière sous la forme de son métabolite. Voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Posologie recommandée et réglage posologique, Insuffisance rénale** pour les recommandations concernant le patient hémodialysé.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Les fioles de l'association pipéracilline-tazobactam pour injection doivent être conservées à une température ambiante contrôlée, entre 15 et 30 °C (59 et 86 °F).

Fioles à usage unique. Jeter toute portion non utilisée.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

L'association pipéracilline-tazobactam pour injection est offerte dans les présentations suivantes :

- L'association pipéracilline-tazobactam pour injection en fiole de 2,25 g : Chaque fiole fournit de la pipéracilline sodique équivalant à 2 grammes de pipéracilline et du tazobactam sodique équivalant à 0,25 gramme de tazobactam. Chaque fiole contient 4,69 mEq (108 mg) de sodium.
Fioles de 2,25 g – 10 par boîte
- L'association pipéracilline-tazobactam pour injection en fiole de 3,375 g : Chaque fiole fournit de la pipéracilline sodique équivalant à 3 grammes de pipéracilline et du tazobactam sodique équivalant à 0,375 gramme de tazobactam. Chaque fiole contient 7,03 mEq (162 mg) de sodium.
Fioles de 3,375g – 10 par boîte
- L'association pipéracilline-tazobactam pour injection en fiole de 4,5 g : Chaque fiole fournit de la pipéracilline sodique équivalant à 4 grammes de pipéracilline et du tazobactam sodique équivalant à 0,5 gramme de tazobactam. Chaque fiole contient 9,37 mEq (216 mg) de sodium.
Fioles de 4,5 g– 10 par boîte

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Le monohydrate de pipéracilline et l'acide de tazobactam sont convertis en leurs sels sodiques lors de la fabrication de ce médicament.

Dénomination commune : Acide de tazobactam
Tazobactam sodique

Nom chimique : Acide de tazobactam
acide (2*S*,3*S*,5*R*)-3-méthyle-7-oxo-3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ylméthyle)-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique-4,4-dioxyde

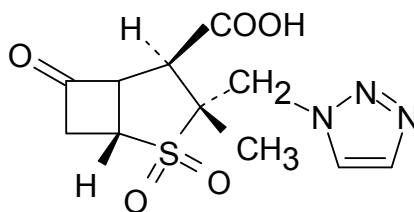
Tazobactam sodique
(2*S*, 3*S*, 5*R*)-3-méthyle-7-oxo-3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ylméthyle)-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate 4,4-dioxyde sodique

Formule moléculaire et masse moléculaire :

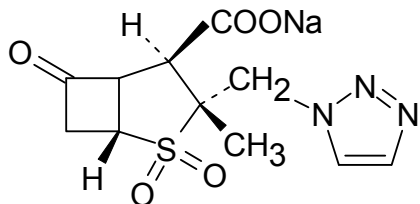
Acide de tazobactam
C₁₀H₁₂N₄O₅S; 300,29

Tazobactam sodique
C₁₀H₁₁N₄NaO₅S; 322,29

Formule développée : Acide de tazobactam



Tazobactam sodique



Propriétés physicochimiques :

Le tazobactam est une poudre cristalline blanche ou jaune pâle. Sa solubilité dans l'eau est de 5,5 mg/mL (il en résulte un pH de 1,9) et celle du sel sodique est d'au moins 500 mg/mL. Il n'y a pas de point de fusion; la matière se décompose au-dessus de 176 °C.

Dénomination commune : Monohydrate de pipéracilline
Pipéracilline sodique

Nom chimique : Monohydrate de pipéracilline
Acide [2S-[2 α ,5 α ,6 β (S*)]]-6-[[[(4-éthyl-2,3-dioxopipérazine-1-yl)carbonyl]amino]phénylacétyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique

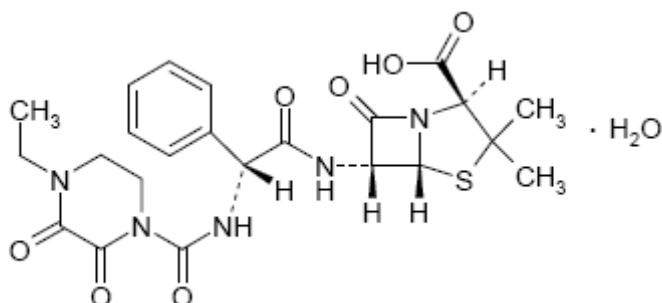
Pipéracilline sodique
(2S, 5R, 6R)-6[(R)-2-(4-éthyle-2,3-dioxo-1-pipérazine-carboxyamido)-2-phénylacétamido]-3,3-diméthyle-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]-heptane-2-carboxylate sodique

Formule moléculaire et masse moléculaire :

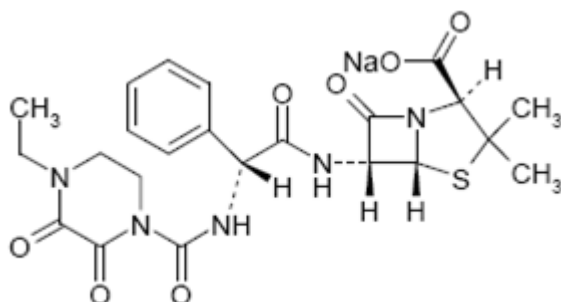
Monohydrate de pipéracilline
C₂₃H₂₇N₅O₇S · H₂O; 537,57

Pipéracilline sodique
C₂₃H₂₆N₅NaO₇S; 539,54

Formule développée : Monohydrate de pipéracilline



Pipéracilline sodique



Propriétés physicochimiques :

Le monohydrate de pipéracilline est une poudre cristalline blanche ou blanc cassé. La solubilité aqueuse de son sel sodique est de 1 g/1,4 mL et le pH de la solution à 25 % p/v varie entre 5,5 et 7,0. Le point de fusion de la pipéracilline sodique est de 183-185 °C, où elle se décompose.

Composition :

L'association pipéracilline sodique-tazobactam sodique stérile est une poudre cryo-desséchée blanche à blanc cassé (ou cake) composé de tazobactam et de pipéracilline en leurs sels sodiques, présentée dans des fioles en verre.

ESSAIS CLINIQUES

Les indications sont fondées sur les données cliniques relatives à la préparation l'association pipéracilline-tazobactam pour injection ne contenant pas de sel disodique de l'acide éthylènediaminetétracétique (EDTA).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Expérimentation animale

Induction enzymatique :

Les études sur le système enzymatique hépatique des oxydases à fonction mixte effectuées chez le rat et le chien ont indiqué que le tazobactam ne stimule pas l'activité des enzymes hépatiques catalysant la biotransformation du médicament chez ces espèces animales.

Toxicocinétique :

Aucune modification du comportement pharmacocinétique du tazobactam et de la pipéracilline n'a été démontrée lors de l'évaluation après administration d'une dose. Les concentrations plasmatiques de tazobactam après administration intrapéritonéale, voie d'administration utilisée dans les études de toxicité chez le rat, augmentaient proportionnellement à la dose dans l'éventail de 20 à 500 mg/kg. De façon similaire, les concentrations plasmatiques de pipéracilline augmentaient proportionnellement à la dose jusqu'à ce que celle-ci atteigne 1000 mg/kg, puis augmentaient encore plus vite lorsque la dose dépassait cette quantité.

Dans les études pharmacocinétiques, de même que dans les études de toxicité aiguë et à long terme menées chez le rat et le chien, le degré d'exposition à la pipéracilline et au tazobactam chez ces espèces animales était beaucoup plus élevé que celui observé chez l'humain. En ce qui concerne le tazobactam, son comportement pharmacocinétique chez le rat différait considérablement de celui chez le chien et l'humain; son degré de distribution, sa demi-vie d'élimination et sa clairance systémique étaient similaires chez le chien et l'humain.

Chez les deux espèces animales utilisées pour les études d'évaluation de l'innocuité (rat et chien), on a constaté la formation d'un métabolite (M-1) du tazobactam. Les concentrations plasmatiques de M-1 après injection intraveineuse de doses uniques de 25, 150 et 400 mg/kg de M-1 étaient proportionnelles à la dose.

Passage à travers la barrière placentaire :

La pénétration du tazobactam et de son métabolite à travers la barrière placentaire était modérée chez les rates en gestation. Les taux initiaux de tazobactam et de son métabolite dans l'utérus, le placenta, les ovaires et l'amnios représentaient 20 à 50 % des concentrations plasmatiques; quant aux taux chez le fœtus, ils atteignaient environ 3 % des concentrations plasmatiques.

Excrétion dans le lait des mères :

Bien que des concentrations de la radioactivité du médicament marqué aient été détectées dans le lait des rates qui allaitaient, les concentrations plasmatiques et tissulaires de tazobactam inchangé chez les petits étaient très faibles.

Les effets observés lors de ces études sur l'association pipéracilline-tazobactam sont similaires à ceux constatés lors des essais sur d'autres β -lactamines associées à des inhibiteurs de β -lactamases. Les résultats des études précliniques appuient l'utilisation de l'association pipéracilline-tazobactam chez les patients atteints d'une maladie infectieuse.

Expérimentation clinique chez l'humain

Biodisponibilité :

On a administré, à 12 volontaires sains de sexe masculin, une seule injection i.m. de 2 g de pipéracilline-0,25 g de tazobactam afin de déterminer la biodisponibilité absolue. En moins d'une heure, la pipéracilline et le tazobactam présentaient des concentrations plasmatiques maximales respectives de 125 $\mu\text{g/mL}$ et de 15,6 $\mu\text{g/mL}$. La biodisponibilité absolue (F) de la pipéracilline et du tazobactam était respectivement de 71 % et de 84 %.

Distribution :

Le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{eq}) du tazobactam variait de 12,8 à 15,8 L, après une perfusion de 0,1 à 1,0 g pendant 30 minutes. L'administration concomitante de pipéracilline a provoqué une diminution significative du V_{eq} du tazobactam d'environ 16 %. Après une perfusion de 4 g pendant 30 minutes, le V_{eq} de la pipéracilline (variant de 12 à 17 L) n'était pas modifié par le tazobactam. Dans les études utilisant le tazobactam radiomarqué, les rapports taux sanguin/taux plasmatique de la radioactivité étaient d'environ 0,5/0,8 à chaque temps de prélèvement. Ces résultats laissent entendre que le tazobactam et son métabolite n'ont pas d'affinité particulière pour les composants cellulaires du sang.

Après une perfusion i.v. de 30 minutes de l'association pipéracilline-tazobactam à des sujets subissant une chirurgie non urgente, les deux composés étaient bien distribués dans les tissus et présentaient des concentrations tissulaires moyennes atteignant en général entre 50 et 100 % des concentrations plasmatiques. Dans l'ensemble, les concentrations tissulaires de tazobactam et de pipéracilline étaient respectivement supérieures à 19 et à 6 $\mu\text{g/g}$ dans les poumons, la muqueuse intestinale, la vésicule biliaire et l'appendice jusqu'à 2,5 heures après l'administration d'une dose de 0,5 g-4 g ou de 0,5 g-2 g de l'association pipéracilline-tazobactam. De façon similaire, les concentrations tissulaires de pipéracilline et de tazobactam étaient respectivement supérieures à 5,6 $\mu\text{g/g}$ et à 3,7 $\mu\text{g/g}$ dans l'intestin, la vésicule biliaire et la muqueuse gastrique jusqu'à 3,5 heures après l'administration d'une dose de 2 g-0,5 g de l'association pipéracilline-tazobactam.

Après l'administration d'une dose de 4 g de pipéracilline-0,5 g de tazobactam, les concentrations maximales de pipéracilline et de tazobactam dans la peau s'élevaient respectivement à 94,2 $\mu\text{g/g}$ et à 7,7 $\mu\text{g/g}$. Les concentrations de pipéracilline et de tazobactam dans la bile déterminées à partir d'échantillons prélevés par aspiration dans la vésicule biliaire variaient respectivement de 220 à 1 045 $\mu\text{g/mL}$ et de 1,3 à 42,9 $\mu\text{g/mL}$ après une perfusion de 3 g de pipéracilline-0,375 g de tazobactam. Après une perfusion de 4 g de pipéracilline-0,5 g de tazobactam durant 30 minutes, les pics de la pipéracilline et du tazobactam dans les phlyctènes étaient respectivement de 77,2 et de 11,3 $\mu\text{g/mL}$. L'ASC du liquide des phlyctènes représentait, en moyenne, environ 90 % de l'ASC des concentrations plasmatiques de chaque composé.

Comme pour d'autres pénicillines, les concentrations dans le liquide céphalorachidien sont faibles. Elles atteignent 2 à 3 % des valeurs plasmatiques 2 heures après le début d'une perfusion de 5 g-0,625 g de l'association pipéracilline-tazobactam durant 30 minutes.

Proportionnalité par rapport à la dose :

Pour examiner la variation de la C_{\max} avec l'augmentation de la dose, deux études ont été menées auprès de 32 volontaires en bonne santé en utilisant des doses uniques de 2 g-0,25 g, de 3 g-0,375 g et de 4 g-0,5 g de l'association pipéracilline-tazobactam administrées en perfusion de 5 ou de 30 minutes. La C_{\max} de chaque composé a augmenté proportionnellement à la dose. L'ASC était proportionnelle à la dose quand celle-ci variait entre 3 g-0,375 g et 4 g-0,5 g. Cependant, l'augmentation de l'ASC était plus que proportionnelle (jusqu'à 30 %) à mesure que la dose de l'association s'élevait de 2 g-0,25 g à 3 g-0,375 g ou à 4 g-0,5 g.

Biotransformation et élimination :

La pipéracilline subit une biotransformation dans le tractus gastro-intestinal, où sont formés par hydrolyse bactérienne des métabolites mineurs (< 1 % de la dose totale) inactifs sur le plan bactériologique.

Le tazobactam est transformé en un seul métabolite (M-1) qui est dénué d'activité pharmacologique ou antibactérienne. Le M-1 présente des concentrations circulantes égales à environ 10 % des concentrations de la substance mère chez les sujets normorénaux. Après une perfusion i.v. de 3 g de pipéracilline et de 0,377 g de tazobactam marqué au ^{14}C (60 microcuries), environ 80 % du tazobactam était éliminé sous forme inchangée, le reste sous forme du métabolite M-1. Jusqu'à 4 heures après l'administration de la dose, les concentrations plasmatiques de radioactivité totale pouvaient être attribuables à la forme initiale du médicament et au M-1, alors qu'après 4 heures, elles étaient principalement attribuables au M-1.

La pipéracilline contenue dans l'association pipéracilline-tazobactam est éliminée par voie rénale et sa concentration biliaire est inférieure à 1 % de la dose administrée (chromatographie liquide à haute pression). Elle est éliminée sous forme inchangée par les reins (environ 50 à 70 % de la dose administrée) et cette élimination n'est pas modifiée par l'administration concomitante de tazobactam. Les concentrations urinaires de la pipéracilline contenue dans l'association pipéracilline-tazobactam étaient généralement supérieures à 1500 $\mu\text{g/mL}$ durant l'intervalle d'administration, après perfusion i.v. de 3 g de pipéracilline et 0,375 g de tazobactam pendant 30 minutes.

Les propriétés pharmacocinétiques de la pipéracilline ne sont pas modifiées de façon significative par le tazobactam.

Le tazobactam et son métabolite M-1 sont essentiellement éliminés par excrétion rénale. L'importance de leur clairance rénale respective suggère que l'excrétion rénale met en œuvre la filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire active nette. L'excrétion urinaire du tazobactam diminue en présence de pipéracilline, probablement parce que ces deux substances entrent en compétition vis-à-vis la sécrétion tubulaire. En général, les concentrations urinaires étaient supérieures à 200 $\mu\text{g/mL}$ durant l'intervalle d'administration, après une perfusion i.v. de 3 g de pipéracilline et 0,375 g de tazobactam pendant 30 minutes.

Après une perfusion i.v. de 3 g de pipéracilline et de 0,375 g de tazobactam (60 microcuries), la radioactivité totale récupérée dans les urines et les selles, pendant la période de prélèvement de 5 jours, était de 94 %. La radioactivité était essentiellement éliminée (84 %) dans les urines, moins de 6 heures après la perfusion. La radioactivité éliminée dans les selles était inférieure à 1 % de la dose.

Liaison aux protéines :

La pipéracilline et le tazobactam se fixent aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 30 %. La fixation du tazobactam aux protéines n'était pas modifiée par la pipéracilline et vice versa. La fixation du M-1 aux protéines plasmatiques était négligeable (< 3 %) chez l'humain.

Demi-vie d'élimination :

Après l'administration d'une ou de plusieurs doses à des sujets en bonne santé, les demi-vies d'élimination plasmatique ($t_{1/2}$) du tazobactam et de la pipéracilline variaient de 0,7 à 1,2 heure et étaient indépendantes de la dose et de la durée de la perfusion. En administration concomitante, la $t_{1/2}$ de la pipéracilline n'a pas été modifiée, alors que celle du tazobactam a augmenté d'environ 18 %. Après une perfusion i.v. de 3 g de pipéracilline et de 0,377 g de tazobactam marqué au ^{14}C (60 microcuries), la $t_{1/2}$ de la radioactivité totale présente dans le plasma était de 3,2 heures et traduisait l'élimination du M-1.

La pipéracilline semble réduire le taux d'élimination du tazobactam.

Insuffisance rénale ou hépatique :

Les **tableaux 2A et 2B** indiquent respectivement les taux plasmatiques moyens de tazobactam et de pipéracilline en présence d'insuffisance rénale. Quand les valeurs de la clairance de la créatinine (CL_{cr}) décroissaient de > 90 à < 20 mL/min, les concentrations plasmatiques maximales de la pipéracilline et du tazobactam augmentaient toutes deux d'environ 30 %, et la C_{max} moyenne du métabolite M-1 était multipliée par 4. La clairance plasmatique de la pipéracilline et du tazobactam diminuait (d'un facteur allant respectivement jusqu'à 2,7 et 4,4) et la $t_{1/2}$ augmentait (d'un facteur allant respectivement jusqu'à 2 et 4) à mesure que la fonction rénale diminuait. On recommande d'adapter la posologie quand la CL_{cr} est inférieure à 40 mL/min.

TABLEAUX 2A et 2B

Concentration plasmatique moyenne chez les personnes atteintes d'une insuffisance rénale après perfusion intraveineuse de 30 minutes

A) TAZOBACTAM

Clairance de la créatinine	Temps (heure)								
	0,5	1	2	3	4	6	8	12	24
> 90	23,6	12,5	5,2	2,3	1,3	ICQ	ICQ	ICQ	ICQ
60-90	29,4	16,7	8,1	4,7	3,0	1,6	ICQ	ICQ	ICQ
40-59	31,5	19,5	11,0	7,3	4,9	2,4	1,6	ICQ	ICQ
20-39	28,8	21,1	14,9	10,6	7,6	4,0	2,2	1,4	ICQ
< 20	31,5	24,4	18,2	14,7	12,1	8,2	5,4	3,3	2,3

B) PIPÉRACILLINE

Clairance de la créatinine	Temps (heure)								
	0,5	1	2	3	4	6	8	12	24
> 90	209	96,3	35,8	15,0	7,2	2,1	1,2	ICQ	ICQ
60-90	235	138	57,2	27,8	15,0	4,7	1,1	ICQ	ICQ
40-59	288	154	80,0	45,4	27,0	9,2	3,8	1,4	ICQ
20-39	245	165	92,1	53,9	30,6	10,4	4,1	1,5	ICQ
< 20	253	179	120,0	84,3	56,3	28,8	15,9	6,0	1,4

ICQ = Inférieure aux concentrations quantifiables.

L'hémodialyse a éliminé environ 30 à 40 % des doses de pipéracilline et de tazobactam; le M-1 a été éliminé de la circulation générale de la même façon que le tazobactam. Pour maintenir les concentrations plasmatiques atteintes avant la dialyse, il est recommandé d'administrer, après la séance d'hémodialyse, une dose supplémentaire égale au tiers de la dose unitaire de l'association pipéracilline-tazobactam. En moyenne, la dialyse péritonéale a éliminé jusqu'à 6 % et 21 % de la dose de pipéracilline et de tazobactam; 16 % de la dose du tazobactam a été éliminée sous forme de métabolite (M-1). Les recommandations posologiques chez le patient sous hémodialyse figurent à la section **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**.

Les paramètres pharmacocinétiques de la pipéracilline et du tazobactam après administration d'une dose unique sont modifiés par la cirrhose. Dans le cas de la pipéracilline, la modification de la clairance totale (CL_T) et de la $t_{1/2}$ est significative, la CL_T diminuant de 29 % et la $t_{1/2}$ s'allongeant de 25 %. Des changements similaires sont observés dans le cas de la CL_T (25 %) et de la $t_{1/2}$ (18 %) du tazobactam, bien que seule la modification de la CL_T ait été significative. Puisque les concentrations plasmatiques prévues à l'état d'équilibre pour les deux composés après l'administration de doses multiples ne présentaient qu'un écart de 10 % entre les sujets en bonne santé et ceux atteints de cirrhose, aucune adaptation de la posologie n'est recommandée chez ces derniers.

Interactions médicamenteuses :

Des études ont été menées sur les interactions pharmacocinétiques de l'association pipéracilline-tazobactam avec le probénécide, la tobramycine et la vancomycine.

L'administration concomitante d'une dose orale de 1 g de probénécide n'a pas modifié de façon significative la C_{max} mais a réduit la CL_R (20 à 25 %) et a augmenté de 21 % la $t_{1/2}$ de la pipéracilline, et de 71 % celle du tazobactam. L'administration concomitante du probénécide n'a pas entraîné d'augmentation significative des concentrations plasmatiques de l'association pipéracilline-tazobactam.

Une perfusion de vancomycine (500 mg) de 60 minutes avant l'administration de l'association pipéracilline-tazobactam n'a pas modifié de façon significative les paramètres pharmacocinétiques de la pipéracilline ou du tazobactam. De façon similaire, aucun changement significatif des paramètres pharmacocinétiques de la vancomycine n'a été observé.

Ces études indiquent que l'ajustement de la posologie de l'association pipéracilline-tazobactam, de la tobramycine ou de la vancomycine n'est pas nécessaire quand on administre ces médicaments conjointement.

Neutropénie :

Chez les sujets neutropéniques, après des perfusions de 30 minutes de 3 g de pipéracilline et 0,375 g de tazobactam toutes les 4 heures pendant 5 jours, la $t_{1/2}$ d'élimination était de 40 à 80 % plus longue, et la CL_T , de 20 à 40 % plus basse pour la pipéracilline et le tazobactam. Après des doses multiples, les valeurs moyennes de la C_{max} et de l' ASC_{0-4} étaient environ 40 % plus élevées qu'après la première dose. Cette variation n'est toutefois pas assez importante pour nécessiter l'adaptation de la posologie chez les sujets neutropéniques.

MICROBIOLOGIE

La pipéracilline sodique exerce son activité bactéricide en inhibant la formation de septum et la synthèse de la paroi cellulaire dans les bactéries sensibles. Comme les autres antibiotiques de la classe des bêtalactamines, la pipéracilline bloque l'étape finale, appelée transpeptidation, de la biosynthèse du peptidoglycane (paroi cellulaire) chez les microorganismes sensibles en se fixant aux protéines de liaison à la pénicilline (PLP), les enzymes qui permettent la synthèse de la paroi cellulaire des bactéries. La pipéracilline est active *in vitro* contre différentes bactéries aérobies et anaérobies à Gram négatif et à Gram positif. Le tazobactam sodique, qui possède une activité antimicrobienne intrinsèque peu importante due à son très faible taux de liaison aux protéines fixatrices de la pénicilline, est un inhibiteur de β -lactamases, soit les pénicillinases et les céphalosporinases de type III selon la classification Richmond-Sykes (type 2b et 2b' selon la classification Bush). Sa capacité à inhiber les pénicillinases de types II et IV (2a et 4) varie. À la posologie recommandée, les concentrations de tazobactam n'induisent pas les β -lactamases à médiation chromosomique.

Mécanismes de résistance

Il existe trois principaux mécanismes de résistance aux bêtalactamines : les modifications des protéines de liaison à la pénicilline (PLP) cibles qui se traduisent par une affinité réduite pour les antibiotiques, la destruction des antibiotiques par les β -lactamases et la concentration intracellulaire insuffisante des antibiotiques due à une faible pénétration ou à l'efflux.

Chez les bactéries à Gram positif, les modifications des PLP constituent le principal mécanisme de résistance aux bêtalactamines, y compris l'association pipéracilline-tazobactam. Ce mécanisme est à l'origine de la résistance à la méthicilline chez les staphylocoques et de la résistance à la pénicilline chez *Streptococcus pneumoniae* et les streptocoques du groupe viridans. La résistance causée par les modifications des PLP survient également chez les bactéries à Gram négatif exigeantes, comme *Haemophilus influenzae* et *Neisseria gonorrhoeae*.

L'association pipéracilline-tazobactam n'est pas active contre les souches dont la résistance aux bêtalactamines est due à l'altération des PLP. Tel qu'il est précisé ci-dessus, certaines β -lactamases ne sont pas inhibées par le tazobactam.

Spectre d'action

L'association pipéracilline-tazobactam a fait preuve d'**activité contre la plupart des souches** de microorganismes mentionnés ci-dessous, à la fois *in vitro* et dans les cas d'infection cliniques décrites sous **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**.

Microorganismes à Gram positif aérobies et facultatifs :

Staphylococcus aureus (souches sensibles à la méthicilline seulement)

Microorganismes à Gram négatif aérobies et facultatifs :

Acinetobacter baumannii

Escherichia coli

Hæmophilus influenzae (exception faite des isolats non producteurs de β -lactamases et résistants à l'ampicilline)

Klebsiella pneumoniae

Pseudomonas aeruginosa (en association avec un aminoside auquel l'isolat est sensible)

Microorganismes à Gram négatif anaérobies :

Groupe *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron* et *B. vulgatus*)

Les données *in vitro* suivantes sont disponibles, **mais leur portée clinique est inconnue**.

Au moins 90 % des microorganismes suivants affichent une concentration minimale inhibitrice (CMI) *in vitro* inférieure ou égale au seuil de sensibilité défini pour la pipéracilline-tazobactam. Toutefois, on n'a pas établi l'innocuité et l'efficacité de la pipéracilline-tazobactam dans le traitement des infections cliniques causées par ces microorganismes au cours d'essais cliniques comparatifs rigoureux.

Microorganismes à Gram positif aérobies et facultatifs :

Enterococcus faecalis (isolats sensibles à l'ampicilline ou à la pénicilline seulement)

Staphylococcus epidermidis (isolats sensibles à la méthicilline seulement)

Streptococcus agalactiae[†]

Streptococcus pneumoniae[†] (isolats sensibles à la pénicilline seulement)

Streptococcus pyogenes[†]

Streptocoques du groupe viridans[†]

Microorganismes à Gram négatif aérobies et facultatifs :

Citrobacter koseri

Moraxella catarrhalis

Morganella morganii

Neisseria gonorrhoeae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Providencia stuartii

Providencia rettgeri

Salmonella enterica

[†] Ces bactéries n'étant pas productrices de β -lactamases, elles sont sensibles à la pipéracilline seule.

Microorganismes anaérobies à Gram positif :*Clostridium perfringens***Microorganismes anaérobies à Gram négatif :***Bacteroides distasonis**Prevotella melaninogenica***Tests de sensibilité**

Comme on le recommande pour tous les antibiotiques, les résultats des tests de sensibilité *in vitro*, lorsque disponibles, doivent être présentés au médecin sous forme de rapports périodiques décrivant le profil de sensibilité des pathogènes à l'origine d'infections nosocomiales et extrahospitalières. Ces rapports aideront le médecin à choisir l'antibiotique le plus efficace.

Techniques de dilution :

On a recours à des méthodes quantitatives pour déterminer la concentration minimale inhibitrice (CMI) à l'égard des bactéries. Ces CMI fournissent des estimations de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques. Les CMI doivent être déterminées à l'aide d'un procédé normalisé, soit une méthode de dilution (bouillon ou gélose) ou l'équivalent, au moyen de concentrations normalisées d'inoculum et de pipéracilline et tazobactam en poudre^{23,24}. Les valeurs de la CMI doivent être déterminées au moyen de dilutions en série de pipéracilline associée à une concentration fixe de 4 µg/mL de tazobactam. Quant aux bactéries anaérobies, la sensibilité à l'association pipéracilline-tazobactam peut être déterminée par la méthode de dilution en gélose de référence²⁵. Les valeurs de la CMI obtenues doivent être interprétées en fonction des critères exposés au **tableau 3**.

Techniques de diffusion :

Les méthodes quantitatives basées sur la mesure du diamètre de la zone d'inhibition de la croissance fournissent aussi des résultats reproductibles sur la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens. L'une de ces techniques^{23,26} exige l'emploi de concentrations d'inoculum normalisées. Avec ce procédé, on utilise des disques de papier imprégnés de 100 µg de pipéracilline et de 10 µg de tazobactam pour déterminer la sensibilité de microorganismes à l'association pipéracilline-tazobactam. Les critères d'interprétation de ce type d'antibiogramme sont également présentés au **tableau 3**.

TABLEAU 3 : CRITÈRES D'INTERPRÉTATION DE LA SENSIBILITÉ À LA PIPÉRICILLINE-TAZOBACTAM

Pathogène	Concentrations minimales inhibitrices (CMI) en mg/L de pipéracilline ^a			Diffusion ^b en gélose (diamètre de la zone d'inhibition en mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Enterobacteriaceæ</i> et <i>Acinetobacter baumannii</i>	≤ 16	32-64	≥ 128	≥ 21	18-20	≤ 17
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 16	32-64	≥ 128	≥ 21	15-20	≤ 14
<i>Haemophilus influenzae</i> ^c	≤ 1	-	≥ 2	≥ 21	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 8	-	≥ 16	≥ 18	-	≤ 17
Groupe <i>Bacteroides fragilis</i> ^d	≤ 32	64	≥ 128	-	-	-

S = sensible; I = sensibilité intermédiaire; R = résistant

^a Les concentrations minimales inhibitrices sont déterminées à l'aide d'une concentration fixe de 4 mg/L de tazobactam.

^b Les critères d'interprétation sont établis au moyen de disques imprégnés de 100 µg de pipéracilline et de 10 µg de tazobactam.

^c Les normes d'interprétation relatives à *Hæmophilus influenzae* ne s'appliquent qu'aux tests effectués à l'aide d'un milieu de culture pour les bactéries du genre *Hæmophilus* inoculé d'une suspension de colonie directe et incubé à l'air ambiant à 35 °C pendant 20 à 24 heures.

^d Les concentrations minimales inhibitrices sont déterminées par dilution en gélose seulement, sauf dans le cas de *Bacteroides fragilis*.

Un résultat « sensible » (S) indique que le pathogène sera probablement inhibé par les concentrations sanguines de l'antibiotique habituellement atteintes. Un rapport établissant un état « intermédiaire » (I) signifie que le résultat n'est pas concluant; en pareil cas, si le microorganisme en cause n'est pas entièrement sensible à d'autres médicaments d'usage clinique, on devrait refaire l'antibiogramme. Cette catégorie laisse supposer que l'usage clinique de l'antibiotique est limité aux infections confinées dans les régions de l'organisme où l'antibiotique atteint des concentrations élevées ou quand des doses élevées du médicament peuvent être administrées. Cette catégorie fournit également une zone tampon qui empêche des facteurs techniques incontrôlés mineurs d'entraîner des erreurs d'interprétation majeures. Un résultat « résistant » (R) indique que les concentrations sanguines de l'antibiotique habituellement atteintes ne seront probablement pas inhibitrices et qu'un autre traitement doit être entrepris.

Contrôle de la qualité

Les résultats d'épreuves de sensibilité normalisées sont validés au moyen de microorganismes témoins^{23,24,25,26}. En principe, la pipéracilline-tazobactam en poudre lyophilisée standard devrait fournir les résultats énumérés au **tableau 4**. Les microorganismes témoins sont des souches spécifiques d'agents pathogènes ayant des propriétés biologiques intrinsèques relatives aux mécanismes de résistance et à leur expression génétique dans les bactéries; les souches spécifiques utilisées pour le contrôle de la qualité des épreuves de sensibilité ne sont pas significatives sur le plan clinique.

TABLEAU 4 : VALEURS MINIMALES ET MAXIMALES PERMETTANT LE CONTRÔLE DE LA QUALITÉ POUR LA PIPÉRACILLINE-TAZOBACTAM ET POUVANT ÊTRE UTILISÉES AVEC LES CRITÈRES D'INTERPRÉTATION DES ÉPREUVES DE SENSIBILITÉ

Souche de CQ	Concentrations minimales Inhibitrices Min.-max., en mg/L de pipéracilline	Diffusion en Gélose Diamètre de la zone d'inhibition en 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>Hæmophilus influenzae</i> ^a 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 ^b	-
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	4-16 ^b	-

^a Les valeurs utilisées pour le contrôle de la qualité relatif à *Hæmophilus influenzae* ne s'appliquent qu'aux tests effectués à l'aide d'un milieu de culture pour les bactéries du genre *Hæmophilus* inoculé d'une suspension de colonie directe et incubé à l'air ambiant à 35 °C pendant 20 à 24 heures.

^b Dilution en gélose seulement.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Chez des souris (10 de chaque sexe) ayant reçu des doses i.v. de 2000-500 mg/kg de l'association pipéracilline-tazobactam, aucune mort ni aucun signe de toxicité ou effet lié au traitement ne sont survenus. Moins de 6 heures après son administration, cependant, une dose de 4000-1000 mg/kg de l'association pipéracilline-tazobactam a provoqué la mort d'une souris mâle sur 10 et de 5 souris femelles sur 10. À cette dose, une hypertonie musculaire, une tachypnée et des convulsions sont survenues. Des doses i.v. de 4500-562,5 mg/kg de l'association pipéracilline-tazobactam administrées à des souris ont provoqué la mort de 2 mâles sur 10 en moins de 6 heures et de 3 femelles sur 10 (2 femelles sont mortes 2 jours après l'administration de la dose, et la troisième, 7 jours après la dose). À cette dose, une tachypnée superficielle, une hypertonie musculaire, une mobilité réduite et des convulsions se sont manifestées. Chez des souris (10 de chaque sexe) ayant reçu des doses i.v. de tazobactam allant jusqu'à 3500 mg/kg, aucune mort ni aucun signe de toxicité ou effet lié au traitement ne sont survenus. Moins de 6 heures après son administration, une dose i.v. de 4500 mg/kg de pipéracilline a toutefois causé la mort de 4 souris femelles sur 10. À cette dose, une tachypnée superficielle, une hypertonie musculaire, une mobilité réduite et des convulsions ont été observées. Chez une souris mâle sur 10, le rein droit était blanc. On a en outre constaté une nécrose papillaire partielle et une nécrose tubulaire partielle du cortex rénal accompagnées d'une infiltration de leucocytes mononucléés.

Moins de 6 heures après leur administration, des doses i.v. de l'association pipéracilline-tazobactam ont provoqué la mort de 7 rates sur 10 ayant reçu 2000-250 mg/kg, de 3 rats sur 10 ayant reçu 2200-275 mg/kg, ainsi que de 10 rats sur 10 et de 9 rates sur 10 ayant reçu 2400-300 mg/kg. Chez les rats ayant reçu des injections i.v., on a observé une tachypnée superficielle, une hypertonie musculaire, une démarche chancelante et des convulsions. Aucune mort ne s'est produite après l'administration d'une dose i.p. de 4000-1000 mg/kg de l'association pipéracilline-tazobactam. Des rats mâles ayant reçu cette dose i.p. ont présenté, pendant la première semaine suivant l'administration du médicament, les signes suivants : la région périanale était humide de façon passagère et le gain pondéral ainsi que la consommation de nourriture avaient diminué. Deux femelles présentaient un cæcum distendu.

Moins de 6 heures après leur administration, des doses i.v. de pipéracilline ont provoqué la mort de 8 rates sur 10 ayant reçu 1000 mg/kg (2 f.p.j), de 4 rats sur 10 et de 8 rates sur 10 ayant reçu 2200 mg/kg, ainsi que de 8 rats sur 10 et de 9 rates sur 10 ayant reçu 2400 mg/kg. À ces doses, une tachypnée superficielle, une hypertonie musculaire, une démarche chancelante et des convulsions sont survenues. Après administration de doses i.p. de 5000 mg/kg de tazobactam, aucune mort n'a été observée. Pendant la première semaine suivant l'administration de cette dose de tazobactam, des rats ou des rates ont présenté les signes suivants : la région périanale était humide de façon passagère et le gain pondéral ainsi que la consommation de nourriture avaient diminué.

Chez un chien et une chienne, des doses i.v. de 2600-330 mg/kg de l'association pipéracilline-tazobactam ont provoqué un ptyalisme, tandis que des doses de 4000-500 mg/kg de l'association ont causé des vomissements, un ptyalisme et une congestion conjonctivale. Moins de 2 heures après leur administration, des doses de 5200-650 mg/kg de l'association ont entraîné la mort du mâle et de la femelle.

Des doses i.v. de 3000 ou de 5000 mg/kg de tazobactam administrées à des chiens n'ont provoqué aucune mort. À ces doses, un érythème, un œdème, des vomissements, des selles molles et de légers changements des données hématologiques (diminution des érythrocytes, des plaquettes et des lymphocytes) et sériques (diminution du potassium et augmentation de l'ASAT) se sont manifestés. Un ptyalisme est en outre survenu à une dose de 3000 mg/kg de tazobactam, et une diminution de l'activité motrice à 5000 mg/kg. Une dose i.v. de 5200 mg/kg de pipéracilline n'a causé aucune mort, mais des vomissements et un ptyalisme ont été observés.

Toxicité chronique

Des études de toxicité à long terme menées chez le rat et le chien ont permis d'établir la toxicité du médicament sur des organes cibles. Chez les deux espèces, on a observé une répartition anormale du glycogène hépatique, effet bien connu des inhibiteurs de β -lactamases. Des études de 5 jours, de 1 mois, de 3 mois et de 6 mois ont permis de constater cet effet chez des rats ayant reçu des doses égales ou supérieures à 80 mg/kg/j de tazobactam seul ou associé à la pipéracilline. L'effet s'est manifesté chez des chiens ayant reçu du tazobactam, seul ou associé à la pipéracilline, à raison de 3000 mg/kg/j pendant 5 jours, ainsi qu'à des doses égales ou supérieures à 40 mg/kg/j pendant 1 et 3 mois, ou égales ou supérieures à 80 mg/kg/j pendant 6 mois. Chez des rats, on a en outre observé un cæcum distendu. La distension du cæcum, causée par la suppression de la flore intestinale, est un effet non spécifique des antibiotiques chez les rongeurs. Les études de toxicité à long terme chez le rat et le chien ont permis d'observer d'autres effets liés au médicament : diminution des paramètres érythrocytaires, du cholestérol et des triglycérides sériques.

On a également constaté, chez le chien, une diminution des plaquettes et des protéines totales et une augmentation des phosphatases alcalines, de l'ALAT et de l'ASAT. L'effet sur les paramètres érythrocytaires et les taux de cholestérol et de triglycérides, ainsi que la répartition anormale du glycogène hépatique ont été réversibles ou ont diminué après une période de rétablissement.

Génotoxicité et cancérogénicité

Aucune étude à long terme n'a été menée chez l'animal afin d'évaluer le pouvoir cancérogène de l'association pipéracilline-tazobactam, de la pipéracilline ou du tazobactam.

Association pipéracilline-tazobactam :

Les tests microbiens de mutagenèse à des concentrations allant jusqu'à 14,84-1,86 $\mu\text{g}/\text{boîte}$ de Petri étaient négatifs. Le test de la synthèse non programmée de l'ADN à des concentrations allant jusqu'à 5689-711 $\mu\text{g}/\text{mL}$ a donné des résultats négatifs. Un test de mutation ponctuelle chez les mammifères (le test HPRT utilisant des cellules d'ovaire de hamster chinois) à des

concentrations allant jusqu'à 8000-1000 µg/mL) était négatif. Un test de transformation de cellules de mammifères (BALB/c-3T3) était négatif à des concentrations allant jusqu'à 8-1 µg/mL. *In vivo*, l'association pipéracilline-tazobactam n'a pas induit d'aberrations chromosomiques chez des rats ayant reçu une dose i.v. de 1500-187,5 mg/kg; cette dose est semblable à la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle (mg/m²).

Pipéracilline :

Les résultats de tests microbiens de mutagenèse à des concentrations allant jusqu'à 50 µg/boîte de Petri étaient négatifs. Il n'y a eu aucune lésion de l'ADN chez des bactéries (test de recombinaison) exposées à des concentrations de pipéracilline allant jusqu'à 200 µg/disque. Le test de la synthèse non programmée de l'ADN a donné des résultats négatifs à des concentrations allant jusqu'à 10 000 µg/mL, concentrations 26 fois plus élevées que les concentrations plasmatiques de pipéracilline chez l'humain. Un test de mutation ponctuelle chez les mammifères (analyse des cellules de lymphomes chez la souris) était positif à des concentrations de pipéracilline égales ou supérieures à 2500 µg/mL, concentrations 7 fois plus élevées que les concentrations plasmatiques chez l'humain. Les résultats d'un test de transformation de cellules (BALB/c-3T3) étaient négatifs à des concentrations allant jusqu'à 3000 µg/mL, concentrations 8 fois plus élevées que les concentrations plasmatiques chez l'humain. *In vivo*, la pipéracilline n'a induit aucune aberration chromosomique chez la souris à des doses i.v. allant jusqu'à 2000 mg/kg/j ou chez le rat à des doses i.v. allant jusqu'à 1500 mg/kg/j. Ces doses sont 6 (souris) et 4 (rat) fois plus élevées que la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain en fonction du poids corporel, et la moitié (souris) de la dose chez l'humain en fonction de la surface corporelle (mg/m²), ou similaire à celle-ci (rats). Dans un autre test *in vivo*, il n'y a eu aucun effet létal dominant chez des rats ayant reçu des doses i.v. allant jusqu'à 2000 mg/kg/j de pipéracilline, dose similaire à la dose chez l'humain en fonction de la surface corporelle. Chez des souris ayant reçu de doses i.v. de pipéracilline allant jusqu'à 2000 mg/kg/j, dose moitié moins élevée que la dose chez l'humain en fonction de la surface corporelle (mg/m²), l'urine n'était pas mutagène dans un test microbien de mutagenicité. Des bactéries injectées dans la cavité péritonéale de souris ayant reçu des doses i.v. allant jusqu'à 2000 mg/kg/j de pipéracilline ne présentaient pas de fréquence accrue des mutations.

Tazobactam :

Les résultats de tests microbiens de mutagenicité à des concentrations allant jusqu'à 333 µg/boîte de Petri étaient négatifs. Le test de la synthèse non programmée de l'ADN à des concentrations allant jusqu'à 2000 µg/mL a donné des résultats négatifs. Un test de mutation ponctuelle chez les mammifères (le test HPRT utilisant des cellules d'ovaire de hamster chinois) à des concentrations allant jusqu'à 5000 µg/mL était négatif. Dans un autre test de mutation ponctuelle chez les mammifères (analyse des cellules de lymphomes chez la souris), les résultats étaient positifs à des concentrations de tazobactam égales ou supérieures à 3000 µg/mL. Un test de transformation de cellules (BALB/c-3T3) à des concentrations allant jusqu'à 900 µg/mL était négatif. Un test cytogénétique *in vitro* (cellules de poumon de hamster chinois) était négatif à des concentrations allant jusqu'à 3000 µg/mL. *In vivo*, le tazobactam n'a induit aucune aberration chromosomique chez des rats ayant reçu des doses i.v. allant jusqu'à 5000 mg/kg, quantités 23 fois plus élevées que la dose chez l'humain en fonction de la surface corporelle (mg/m²).

Toxicologie de la reproduction et du développement

Une étude de fertilité et de reproduction générale menée chez des rats traités par administration intrapéritonéale de tazobactam ou de pipéracilline-tazobactam a mis au jour une diminution de la taille des portées et une augmentation du nombre de foetus présentant des retards d'ossification et des variations des côtes (anomalies squelettiques telles qu'un retard de l'ossification) en présence d'effets toxiques pour les mères. La fertilité de la génération F1 et le développement embryonnaire de la génération F2 n'ont pas été altérés.

Des études de tératogénicité menées chez des souris et des rats traités par administration intraveineuse de tazobactam ou de pipéracilline-tazobactam ont fait état de légères diminutions du poids fœtal chez le rat à des doses toxiques pour les mères, mais n'ont pas démontré d'effets tératogènes.

Chez le rat, le développement périnatal et postnatal a été altéré (diminution du poids des ratons, augmentation du nombre de mort-nés, augmentation de la mortalité chez les ratons) en présence d'effets toxiques pour les mères après l'administration intrapéritonéale de tazobactam ou de pipéracilline-tazobactam.

RÉFÉRENCES

1. Fortner, C., Finley, R., Schimpff, S. Piperacillin sodium: Antibacterial spectrum, pharmacokinetics, clinical efficacy and adverse reactions. *Pharmacother* 1982; 2:287-299.
2. Holmes B., Richards D., Brogden R., Heel R. Piperacillin, A Review of its Antibacterial Activity, Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Use. *Drugs* 1984; 28(5):375-425.
3. Russo J., Thompson M., Russo M.E., et al. Piperacillin Distribution into Bile, Gallbladder Wall, Abdominal Skeletal Muscle and Adipose Tissue in Surgical Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 22(3):488-492.
4. Morrison, J., Batra, V. Pharmacokinetics of Piperacillin Sodium in Man. *Drugs Exptl Clin Res* 1979; 5(2-3):105-110.
5. Tjandramaga, T., Mullie, A., Verbesselt, R., De Schepper, P., Verbist, L. Piperacillin: Human Pharmacokinetics After Intravenous and Intramuscular Administration. *Antimicrob Agents Chemother* 1978; 14(6):829-837.
6. Verbist, L. In vitro activity of piperacillin, a new semisynthetic penicillin with an unusually broad spectrum of activity. *Antimicrob Agents Chemother* 1978; 13(3):349-357.
7. Winston, DJ., Murphy, W., Young, L.S., Hewitt, W. Piperacillin therapy for serious bacterial infections. *Am J Med* 1980; 69:255-261.
8. Higashitani, F., Hyodo, A., Ishida, N., Inoue, M., Mitsuhasi, S. Inhibition of Beta-Lactamases by tazobactam and in vitro antibacterial activity of tazobactam combined with piperacillin. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25(4):567-574.
9. Diver, J.M., Thornber, D., Wise, R. Protection of Piperacillin and Ticarcillin from Beta- Lactamase Hydrolysis by Tazobactam (YTR 830) and Clavulanic Acid. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24(1):89-92
10. Jones, R.N., Pfaller, M.A., Fuchs, P.C., Aldridge, K., Allen, S.D., Gerlach, E.H. Piperacillin/Tazobactam (YTR 830) combination. Comparative antimicrobial activity against 5889 recent aerobic clinical isolates and 60 *Bacteroides fragilis* group strains. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1989; 12(6):489-494.
11. Wise, R., Gillett, A., Cadge, B., Durham, S., Baker, S. The influence of protein binding upon tissue fluid levels of 6 beta-lactam antibiotics. *J Infect Dis* 1980; 142:77-82.

12. Kuck, N.A., Petersen, P.J., Weiss, W.J., Testa, R.T. In Vitro and In Vivo Efficacy of YTR-830H and Piperacillin Combinations Versus Beta-Lactamase Producing Bacteria. *J Chemother* 1989; 1(3):155-161.
13. Stobberingh, E.E., In Vitro Effect of YTR (Tazobactam) on Plasmid and Chromosomally Mediated Beta-Lactamases. *Chemother* 1990; 36:209-214.
14. Neu, H.C., Niu, W., Chin, N. Tazobactam Prevention of Emergence of Resistance. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1989; 12:477-480.
15. Cullmann W., Stieglitz M. Antibacterial activity of piperacillin and tazobactam against beta-lactamase-producing clinical isolates. *Chemotherapy* 1990; 36(5):356-364.
16. De Schepper P., Thandramaga T., Mullie A., et al. Comparative pharmacokinetics of piperacillin in normals and in patients with renal failure. *J Antimicrob Chemother* 1982; 9 (Suppl B): 49-57.
17. Roy, C., Tirado, M., Teruel, D., Reig, R., Rafols, M. Efficacy of tazobactam, a beta-lactamase inhibitor, in combination with piperacillin, against strains resistant to this penicillin. *Med Clin* 1989; 92(10):371-374.
18. Bruckner O., Trautmann M., Martens F. Serum pharmacokinetics of piperacillin in cirrhosis patients. *Zeitschr Antimikrob Antineoplast Chemother* 1985; 3(2):79-83.
19. Timmer E. Piperacillin/tazobactam found to be a useful new antimicrobial. *Br J Clin Pract* 1989; 43(10):368.
20. Wise R., Logan M., Cooper M., Andrews J.M. Pharmacokinetics and Tissue Penetration of Tazobactam Administered Alone and with Piperacillin. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35(16):1081-1084..
21. Gooding P.G., Clark B.J., Sathe S.S. Piperacillin: A Review of Clinical Experience. *J Antimicrob Chemother* 1982; 9:Suppl.B., 93-99.
22. Neu, H.C. Beta-lactamases, beta-lactamase inhibitors, and skin and skin-structure infections. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22(5,Pt 1):896-904.
23. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Third Informational Supplement*. Document no M100-S23 du CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2013.
24. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that Grow Aerobically; Approved standard – Ninth Edition*. Document no M07-A9 du CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2012.
25. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Approved Standard – Eighth Edition*. Document no M11-A8 du CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2012.

26. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Test; Approved Standard – Eleventh Edition. Document no M02-A11 du CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2012.
27. Wyeth Canada. TAZOCIN Monographie de produit, N° de contrôle. 171562, le 08 avril 2014.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

^{Pr}PIPÉRACILLINE ET TAZOBACTAM POUR INJECTION

Pipéracilline sodique/tazobactam sodique stérile
Poudre lyophilisée pour injection
Réservée à l'administration par voie intraveineuse

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'homologation de l'association pipéracilline-tazobactam pour injection pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents sur l'association pipéracilline-tazobactam pour injection. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

L'association pipéracilline-tazobactam pour injection est utilisée par les médecins pour traiter des infections bactériennes dans différentes parties du corps.

Comment ce médicament agit-il :

L'association pipéracilline-tazobactam pour injection fait partie d'un groupe de préparations antibiotiques injectables contenant à la fois de la pipéracilline sodique et du tazobactam sodique. La pipéracilline est un antibiotique de type pénicilline qui entrave la formation de la paroi cellulaire des bactéries. Le tazobactam, quant à lui, s'oppose à l'action de la bactérie qui a pour effet d'inactiver la pipéracilline. Les deux substances agissent ensemble pour lutter contre l'infection bactérienne.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

L'emploi de l'association pipéracilline-tazobactam pour injection est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de réactions allergiques à n'importe quelle pénicilline ou céphalosporine, aux inhibiteurs de β -lactamases ou à l'un des ingrédients non médicinaux qui entrent dans la composition du produit (voir Les ingrédients non médicinaux importants).

Les ingrédients médicinaux :

La pipéracilline sodique et le tazobactam sodique.

Les ingrédients non médicinaux importants :

Il n'y a aucun ingrédient non médicinal.

Quelles sont les formes posologiques :

L'association pipéracilline-tazobactam pour injection est disponible aux concentrations de 2,25 g-3,375 g, soit un total de 4,5 g de poudre dans des flacons de verre. La poudre est

mélangée avec un liquide stérile par votre médecin pour donner une solution pour injection.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Si vous êtes allergique à la pénicilline, aux céphalosporines ou à d'autres allergènes, dites-le à votre médecin. Si une réaction allergique survient pendant le traitement par l'association pipéracilline-tazobactam pour injection, l'administration de ce médicament doit être interrompue et vous devez consulter immédiatement un médecin.

Consultez votre médecin AVANT d'utiliser l'association pipéracilline-tazobactam pour injection si :

- vous êtes allergique l'association pipéracilline-tazobactam pour injection, à la pénicilline, aux céphalosporines ou aux inhibiteurs de β -lactamases;
- vous avez des problèmes de rein ou de foie;
- vous avez des problèmes de vésicule biliaire;
- votre taux sanguin de potassium est faible ou vous prenez des diurétiques;
- vous suivez un régime alimentaire faible en sodium, car ce produit contient du sodium;
- vous êtes enceinte ou vous pourriez le devenir pendant le traitement;
- vous allaitez (de faibles concentrations de pipéracilline passent dans le lait maternel);
- vous êtes atteint de fibrose kystique ou de troubles de la coagulation;
- vous avez des antécédents de diarrhée grave ou de problèmes intestinaux dus à un antibiotique;
- vous recevez un traitement de la gonorrhée;
- vous prenez d'autres médicaments, notamment : aminosides, probénécide, anticoagulants (p. ex., héparine), vécuronium ou méthotrexate.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec l'association pipéracilline-tazobactam pour injection :

- les aminosides (un type d'antibiotique, p. ex., la tobramycine);
- le probénécide (un médicament utilisé pour le traitement de la goutte);
- les médicaments utilisés pour freiner la coagulation du sang (p. ex., l'héparine);
- le vécuronium (un relaxant musculaire);
- le méthotrexate (un médicament utilisé dans le traitement du cancer).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

L'association pipéracilline-tazobactam pour injection sera administré par votre médecin.

Posologie habituelle :

La dose totale habituelle de l'association pipéracilline-tazobactam pour injection chez l'adulte est de 12 g-1,5 g/jour, administrés par voie intraveineuse à raison de 3 g-0,375 g toutes les 6 heures, par un professionnel de la santé.

Surdose :

Des cas de doses excessives de l'association pipéracilline-tazobactam pour injection ont été signalés après la commercialisation du produit. La majorité des réactions éprouvées dans ces cas, y compris les nausées, les vomissements et la diarrhée, ont également été signalées aux posologies habituelles. Vous pourriez éprouver une excitabilité neuromusculaire (sensibilité accrue des muscles et des nerfs) ou des convulsions en cas d'administration intraveineuse de doses supérieures à celles qui sont recommandées (particulièrement si vous souffrez d'insuffisance rénale).

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

Dose oubliée :

L'association pipéracilline-tazobactam pour injection est souvent administré par un médecin. Si vous pensez qu'une dose a été oubliée, parlez-en à votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, l'association pipéracilline-tazobactam pour injection peut avoir des effets secondaires. Voici les plus fréquents :

- nausées ou indigestion;
- vomissements;
- diarrhée ou constipation;
- éruptions cutanées, démangeaisons et rougeur de la peau;
- réactions allergiques comme l'urticaire;
- une nouvelle infection causée par une bactérie résistante l'association pipéracilline-tazobactam pour injection (surinfection);
- troubles du sommeil;
- maux de tête, étourdissements ou sensation d'ébriété;
- anxiété, transpiration, agitation;
- essoufflement;
- douleur à la poitrine;
- maux de ventre ou gonflement de l'abdomen;
- fièvre;
- douleur.

De graves réactions de la peau sont survenues chez des patients qui prenaient l'association pipéracilline/tazobactam. Communiquez immédiatement avec votre médecin si votre peau pèle ou si vous avez des cloques ou une éruption cutanée grave.

Si vous avez une diarrhée grave et persistante et que vos selles sont liquides ou sanglantes, accompagnées ou non de fièvre et de maux de ventre, vous pourriez être atteint de colite à Clostridium difficile (une maladie inflammatoire de l'intestin). Si cela se produit, cessez de prendre l'association pipéracilline-tazobactam pour injection et communiquez immédiatement avec votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.

Effet/Symptôme		Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Douleur à la poitrine		✓	
	Diarrhée			✓
Peu fréquent	Confusion		✓	
	Convulsions		✓	
	Hallucinations		✓	
	Jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse)		✓	
Rare	Réactions allergiques telles que : serrement de la poitrine, étourdissements, sensation d'être sur le point de s'évanouir, urticaire, démangeaisons, essoufflement, éruptions cutanées, gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la langue, respiration difficile, respiration sifflante		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Consultez votre médecin ou votre pharmacien en cas d'effets secondaires inattendus pendant votre traitement par l'association pipéracilline-tazobactam pour injection.

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Date de révision : Le 18 février 2015

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Les fioles de l'association pipéracilline-tazobactam pour injection doivent être conservées à une température ambiante contrôlée, entre 15 et 30 °C.



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-800-575-1379
www.mylan.ca

Signalement des effets indésirables

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- En ligne sur le site Web de MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir.
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies et le Formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>)

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer ce document à www.mylan.ca. On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au :

1-800-575-1379