

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}Pipéracilline pour injection (pipéracilline sodique)

2 g, 3 g et 4 g par flacon

Norme de Hospira

Antibiotique

Corporation de soins de la santé Hospira
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland, Québec
H9J 2M5

Date de révision :
Le 8 mars 2018

Numéro de contrôle : 203911

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}Pipéracilline pour injection (pipéracilline sodique)

2 g, 3 g et 4 g par flacon

Norme de Hospira

Antibiotique

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La pipéracilline est une bêta-lactamine semi-synthétique qui exerce son action bactéricide en inhibant la synthèse de la cloison et de la paroi des cellules bactériennes.

On a observé que la pipéracilline a une affinité particulièrement élevée pour le PLP-3 et une affinité élevée pour les PLP- 1A, -1B et -2 de *Escherichia coli* et *Pseudomonas*. Ces résultats indiquent que les enzymes participant à la synthèse de la paroi cellulaire (PLP-1A, -1B) et de la cloison (PLP-3) et au maintien de l'intégrité de la structure (PLP-2) de la bactérie constituent les foyers d'action primaires de la pipéracilline.

L'élimination de la pipéracilline se fait principalement (de 60 à 80 %) par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire, et le médicament est excrété tel quel dans l'urine. La demi-vie d'élimination moyenne est de 54 minutes après l'administration de 2 grammes et de 63 minutes après l'administration de 6 grammes. La demi-vie d'élimination double chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée et est multipliée par 5 à 6 dans le cas d'une insuffisance sévère.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Pipéracilline pour injection est recommandé pour le traitement des infections générales et locales causées par des souches sensibles des bactéries aérobies et anaérobies gram-négatives et gram-positives énumérées plus loin. En raison de son large spectre d'activité, Pipéracilline pour injection est également indiqué pour le traitement des infections mixtes et pour le traitement empirique des infections graves quand on soupçonne que l'infection est causée par la présence d'agents pathogènes sensibles à la pipéracilline.

Afin de limiter l'apparition de bactéries résistantes au médicament et de maintenir l'efficacité de Pipéracilline pour injection et d'autres agents antibactériens, on doit recourir à Pipéracilline pour injection uniquement pour le traitement d'infections que l'on sait ou que l'on soupçonne fortement être causées par des bactéries sensibles à cet agent. Lorsque des cultures ou des antibiogrammes ont été réalisés, leurs résultats devraient guider le choix ou l'adaptation du

traitement antibactérien. À défaut de tels résultats, les données épidémiologiques et les profils de sensibilité locaux pourraient faciliter le choix empirique du traitement.

- a) LES INFECTIONS INTRA-ABDOMINALES, y compris les infections hépato-biliaires et chirurgicales, causées par *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, les entérocoques, *Clostridium* spp., les cocci anaérobies et *Bactéroïdes* spp., y compris *B. fragilis*.
- b) LES INFECTIONS URINAIRES (avec et sans complications) causées par *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* et les entérocoques.
- c) LES INFECTIONS GYNÉCOLOGIQUES, y compris l'endométrite et les infections pelviennes causées par *Bacteroides* spp., y compris *B. fragilis*, les cocci anaérobies, *Neisseria gonorrhoeae* et les entérocoques (*Streptococcus faecalis*).
- d) LA SEPTICÉMIE, y compris la bactériémie causée par *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Serratia* spp., *Proteus mirabilis*, *S. pneumoniae*, les entérocoques, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bactéroïdes* spp. et les cocci anaérobies.
- e) LES INFECTIONS DES VOIES RESPIRATOIRES INFÉRIEURES causées par *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* spp., *Haemophilus influenzae*, *Bactéroïdes* spp. et les cocci anaérobies. Malgré une amélioration chez les malades atteints de mucoviscidose, l'élimination durable des bactéries peut ne pas se produire.
- f) LES INFECTIONS CUTANÉES causées par *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Serratia* spp., *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp. produisant de l'indole, *Proteus mirabilis*, *Bactéroïdes* spp., y compris *B. fragilis*, les cocci anaérobies et les entérocoques.
- g) LES INFECTIONS DES OS ET DES ARTICULATIONS causées par *Pseudomonas aeruginosa*, les entérocoques, *Bactéroïdes* et espèces et les cocci anaérobies.
- h) L'urétrite non compliquée causée par *Neisseria gonorrhoeae*.

On doit effectuer des cultures appropriées avant d'entreprendre le traitement. On peut toutefois instaurer un traitement empirique en attendant les résultats des tests de sensibilité. Il faut ensuite adapter le traitement en fonction des résultats de ces tests.

INFECTIONS MIXTES

Pipéracilline pour injection s'est également avéré cliniquement efficace pour le traitement de diverses infections causées par des streptocoques, y compris le streptocoque bêta-hémolytique du groupe A et *Streptococcus pneumoniae*. Alors que les infections causées par ces micro-organismes sont habituellement traitées avec des pénicillines à spectre d'activité plus restreint, la pipéracilline peut traiter efficacement les infections mixtes mettant en cause les agents pathogènes mentionnés ci-haut et d'autres micro-organismes sensibles à la pipéracilline.

Pipéracilline pour injection peut être administré à titre d'agent unique dans certaines situations où habituellement on aurait eu recours à deux antibiotiques.

GÉNÉRALITÉS

L'efficacité Pipéracilline pour injection a aussi été démontrée dans les cas d'infections causées par des micro-organismes résistant à d'autres pénicillines, à certains aminosides et aux céphalosporines.

Traitement d'association avec d'autres antibiotiques

On a démontré une synergie *in vitro* entre la pipéracilline et certains aminosides à l'égard de certaines souches bactériennes. Pipéracilline pour injection a été utilisé en clinique avec des aminosides, surtout chez les patients immunodéprimés. Les deux médicaments ont été administrés aux pleines doses thérapeutiques.

Pipéracilline pour injection peut être associé sans danger à une pénicilline résistante à la pénicillinase, par exemple, à de l'oxacilline dans le cas d'infections mixtes où on a isolé des souches de *Staphylococcus aureus* productrices de bêta-lactamases ainsi que des micro-organismes sensibles à la pipéracilline.

Il est possible d'administrer Pipéracilline pour injection en concomitance avec une céphalosporine, à condition de vérifier à l'aide d'épreuves *in vitro* l'effet additif ou renforçateur de l'action antibactérienne de ces deux antibiotiques. D'après les données *in vitro*, on ne doit pas administrer de la céfoxitine avec de la pipéracilline lorsque des infections causées par des micro-organismes producteurs de bêta-lactamases inductibles sont soupçonnées ou confirmées.

CONTRE-INDICATIONS

Réactions allergiques à toutes pénicillines et/ou céphalosporines lors d'un traitement antérieur.

Pipéracilline pour injection, lorsqu'il est reconstitué avec de la lidocaïne pour injection intramusculaire, est contre-indiquée chez les patients hypersensibles aux anesthésiques locaux du type amide.

MISES EN GARDE

On a signalé des réactions graves, parfois mortelles, d'hypersensibilité (anaphylaxie) chez des patients soumis à une antibiothérapie aux pénicillines. Les personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité à de multiples allergènes sont plus susceptibles de présenter ces réactions.

Des manifestations de sensibilité croisée aux pénicillines et aux céphalosporines ont été signalées chez certains sujets. Avant d'instaurer un traitement avec Pipéracilline pour injection, on doit s'assurer de vérifier si le patient a des antécédents d'hypersensibilité aux pénicillines, aux céphalosporines et aux autres allergènes.

Dans le cas d'une réaction allergique, il faut interrompre l'administration de l'antibiotique. De plus, il faut avoir à la portée de la main les agents habituels (antihistaminiques, amines pressives et corticostéroïdes).

LES RÉACTIONS ANAPHYLACTOÏDES GRAVES EXIGENT UN TRAITEMENT D'URGENCE A L'ÉPINÉPHRINE. ADMINISTRER AU BESOIN DE L'OXYGÈNE, DES CORTICOSTÉROÏDES PAR VOIE INTRAVEINEUSE; ASSURER LA PERMÉABILITÉ DES VOIES AÉRIENNES (INTUBATION).

On a rapporté des cas d'entérocolite mucomembraneuse associée à l'utilisation d'antibiotiques avec presque tous les agents antibactériens, dont la pipéracilline, et pouvant aller de légers à potentiellement mortel. Il est important d'envisager ce diagnostic si une diarrhée ou une colite importantes surviennent durant le traitement. Les cas de gravité faibles seront généralement résolus par l'arrêt du traitement. Toutefois, dans les cas d'intensité modérée ou sévère, on devrait envisager de traiter à l'aide de liquides et d'électrolytes, d'un supplément protéinique et d'un antibactérien à prise orale efficace contre *Clostridium difficile* (comme la vancomycine).

PRÉCAUTIONS

Tout comme les autres antibiotiques du groupe des pénicillines, Pipéracilline pour injection est peu toxique. On conseille toutefois de procéder à des examens périodiques, afin de déceler toute dysfonction organique (rénale, hépatique ou hématopoïétique) pouvant se produire au cours d'un traitement de longue durée.

Des hémorragies se sont produites chez des patients qui recevaient des bêta-lactamines, incluant la pipéracilline. Ces réactions ont parfois été associées à des anomalies des résultats de tests de coagulation comme le temps de coagulation, l'agrégation plaquettaire, le temps de Quick et elles sont plus susceptibles de survenir chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Si une leucopénie importante ou des hémorragies surviennent, il faut cesser l'administration de Pipéracilline pour injection et instaurer le traitement approprié.

Il faut tenir compte de la possibilité de l'émergence d'une résistance bactérienne et de la survenue de surinfections, surtout au cours d'un traitement de longue durée. En pareil cas, il faut prendre les mesures nécessaires.

Comme dans le cas des autres pénicillines, les patients peuvent présenter de l'excitabilité neuromusculaire ou des convulsions si des doses supérieures aux doses recommandées sont administrées par voie intraveineuse.

Étant donné que la pipéracilline n'est pas excrétée uniquement par voie rénale, mais également par voie biliaire, elle peut être utilisée à dose réduite (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**) chez les patients dont la fonction rénale est gravement atteinte et chez les patients qui ont présenté des réactions néphrotoxiques à d'autres médicaments.

Pipéracilline pour injection est un composé monosodique renfermant 1,85 milliéquivalent (42,5 mg) de Na⁺ par gramme, en fonction du poids moléculaire (voir **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**). Il faut en tenir compte dans le traitement des patients dont l'apport sodique doit être limité. Il faut procéder à des dosages périodiques des électrolytes chez les patients dont les réserves de potassium sont faibles, et ne pas oublier le risque d'hypokaliémie chez les patients dont les réserves potassiques sont probablement faibles et qui reçoivent des diurétiques ou des agents cytotoxiques. Au cours d'un traitement prolongé, on doit surveiller les électrolytes et l'état cardiaque des patients dont la fonction cardiaque est altérée.

Les antimicrobiens administrés à des doses élevées pendant de courtes périodes pour traiter la gonorrhée peuvent masquer ou retarder l'apparition des symptômes de la syphilis en période d'incubation. Par conséquent, avant le traitement, on doit aussi examiner les patients atteints de gonorrhée afin de rechercher une syphilis. De plus, lorsqu'on soupçonne la présence d'un chancre syphilitique, on doit effectuer des tests sérologiques et des prélèvements pour examen à l'ultramicroscope. Dans tous les cas où l'on soupçonne la coexistence d'une syphilis, on doit pratiquer des tests sérologiques mensuels pendant au moins 4 mois.

Dans certains cas de mononucléose infectieuse, on a associé l'apparition d'éruptions morbilliformes avec l'emploi de certaines pénicillines (ampicilline, amoxicilline). Par conséquent, Pipéracilline pour injection doit être utilisé avec précaution dans le traitement des infections causées par des micro-organismes sensibles, chez les patients souffrant de mononucléose infectieuse.

Comme dans le cas des autres pénicillines semi-synthétiques, on a associé le traitement avec Pipéracilline pour injection à une fréquence accrue de fièvre et d'éruptions cutanées chez les patients atteints de mucoviscidose.

En raison de son instabilité chimique, Pipéracilline pour injection ne devrait pas être administré par voie intraveineuse avec des solutions ne contenant que du bicarbonate de soude (voir **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES : Incompatibilité**). Pipéracilline pour injection ne doit pas être ajouté à des produits sanguins.

Sensibilité/résistance

Émergence de bactéries résistantes

Prescrire Pipéracilline pour injection en l'absence d'une infection bactérienne démontrée ou fortement soupçonnée est peu susceptible de procurer des bienfaits aux patients et risque de contribuer à l'apparition de bactéries pharmacorésistantes.

Interactions médicamenteuses

L'association de Pipéracilline pour injection à un aminoside *in vitro* peut entraîner une inactivation substantielle de l'aminoside.

L'administration concomitante de probénécide produit des concentrations sériques de pipéracilline plus élevées et plus durables.

Si on administre de Pipéracilline pour injection en concomitance avec un autre antibiotique, on ne doit pas mélanger les deux médicaments dans la même solution, mais les administrer séparément.

L'usage clinique de la pipéracilline tôt en période post-opératoire a été associé à la prolongation du blocage neuromusculaire produit par le vécuronium. Lors d'une étude clinique contrôlée, on a rapporté que les uréidopénicillines, incluant la pipéracilline, prolongent l'action du vécuronium. Il est indiqué de faire preuve de prudence lorsque la pipéracilline est utilisée en période péri-opératoire avec le vécuronium et d'autres agents de blocage neuromusculaire similaires.

Administration pendant la grossesse ou l'allaitement

Bien que des études de reproduction effectuées chez les rates et les souris n'aient révélé aucun effet toxique sur le fœtus, ni altéré la fertilité après l'administration de doses allant jusqu'à 4 fois la dose administrée chez l'humain, l'innocuité de Pipéracilline pour injection chez la femme enceinte n'a pas été établie. Comme les études de reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire la réaction chez l'humain, on ne doit pas administrer le médicament au cours de la grossesse à moins que le besoin n'en soit clairement établi. On a constaté que ce produit traversait le placenta chez les rates.

On doit exercer une certaine prudence lorsqu'on administre Pipéracilline pour injection aux mères qui allaitent, car le produit est excrété en faible concentration dans le lait maternel.

Administration aux enfants

La posologie pour les enfants de moins de 12 ans n'a pas été établie.

EFFETS INDÉSIRABLES

Pipéracilline pour injection est généralement bien toléré. Les effets indésirables les plus fréquents à la suite d'une injection intraveineuse ou intramusculaire ont été des réactions locales. Les effets indésirables suivants peuvent survenir:

Réactions locales

Au cours d'essais cliniques chez des adultes, on a observé des thrombophlébites chez 2,5 % des patients. Ces réactions sont plus susceptibles de se produire si la solution injectée par voie intraveineuse n'est pas assez diluée.

Des douleurs, de l'érythème et/ou de l'induration sont survenus au point d'injection chez 1 % des patients. Des réactions moins fréquentes comme des ecchymoses, des thromboses veineuses profondes et des hématomes sont également survenues.

Réactions d'hypersensibilité

On a observé des éruptions et/ou du prurit chez 2,3 % des patients ainsi que de la fièvre d'origine médicamenteuse chez 2 % des sujets (Remarque : L'incidence des éruptions et de la fièvre est plus élevée chez les patients atteints de mucoviscidose). Les réactions moins fréquentes

comprenaient des éruptions vésiculaires et des tests de Coombs positifs. Des réactions anaphylactoïdes ont été rarement signalées (voir **MISES EN GARDE**). Quelques rares cas de manifestations dermatologiques, telles que l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse causant des éruptions cutanées s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux) ont été signalés. Le syndrome DRESS a été rapporté notamment lorsque la pipéracilline est administrée en association avec le tazobactam.

Réactions gastro-intestinales

On a observé de la diarrhée et des selles molles chez 3 % des patients. Les autres effets survenus moins fréquemment comprenaient des vomissements, des nausées, et de la diarrhée sanguinolente. Des rares cas de colite pseudo-membraneuse ont été signalés.

Réactions hépatiques

Des augmentations des taux d'enzymes hépatiques (LDH, SGOT, SGPT), l'hyperbilirubinémie et de rares cas d'hépatite cholestatique ont été rapportés.

Réactions rénales

Des augmentations des taux de créatinine ou d'azote uréique du sang (BUN) ont été signalées. De rares cas de néphrite interstitielle ont été rapportés.

Réactions au niveau du système nerveux central

Des céphalées, des étourdissements et de la fatigue ont été rapportés. Des convulsions ont été signalées avec l'emploi de doses élevées.

Réactions au niveau lymphatique et sanguin

On a rapporté des cas de leucopénie réversible, de neutropénie, de thrombocytopénie et/ou d'éosinophilie, des hémorragies et des diminutions du temps de Quick. Tout comme dans le cas des autres antibiotiques de la classe des bêta-lactamines, une leucopénie (neutropénie) réversible risque davantage de survenir chez les patients qui suivent un traitement de longue durée à des doses élevées ou un traitement d'association avec des médicaments connus pour causer cette réaction.

Réactions au niveau des électrolytes sériques

Chez les sujets atteints de troubles hépatiques et chez ceux recevant des diurétiques ou des agents cytotoxiques, des diminutions des concentrations sériques de potassium après l'administration de doses élevées de Pipéracilline pour injection ont été signalées en de rares cas.

Réactions musculo-squelettiques

De rares cas de relâchement musculaire prolongé ont été signalés.

Autres réactions

La surinfection, y compris la candidose et des manifestations hémorragiques ont été signalées.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

On ne connaît aucun antidote spécifique autre que le traitement d'appoint habituel. L'hémodialyse peut réduire les concentrations sériques excessives de pipéracilline. Comme dans le cas des autres pénicillines, des convulsions ou une excitabilité neuromusculaire se sont produites après l'injection de doses intraveineuses massives. On peut envisager d'appliquer les mesures d'appoint habituelles, y compris l'administration de phénytoïne et de barbituriques ou d'autres anticonvulsivants. On a administré des doses quotidiennes d'au moins 24 g de pipéracilline chez des sujets humains sans observer de réactions indésirables.

Voir la section **MISES EN GARDE** pour le traitement des réactions d'hypersensibilité.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

On peut administrer Pipéracilline pour injection par voie intramusculaire ou intraveineuse (en injection répartie sur 3 à 5 minutes ou par perfusion). La posologie et la voie d'administration doivent être déterminées selon la gravité de l'infection et l'état du patient.

Dans les cas d'infection grave, la posologie habituelle de Pipéracilline pour injection est de 3 à 4 g aux 4 à 6 heures, en perfusion de 20 à 30 minutes par voie intraveineuse.

La dose quotidienne maximum chez l'adulte est de 24 g par jour, bien qu'on ait déjà administré des doses plus élevées.

POSOLOGIE RECOMMANDÉE

Type d'infection	Posologie quotidienne habituelle	Fréquence d'administration
Infections graves comme la septicémie, la pneumonie nosocomiale, les infections intra-abdominales, les infections gynécologiques causées par des aérobies et des anaérobies, et les infections de la peau et des tissus mous	12 à 18 g i.v. (200 à 300 mg/kg)	Aux 4 à 6 heures
Infections urinaires compliquées	8 à 16 g i.v. (125 à 200 mg /kg)	Aux 6 à 8 heures
Infections urinaires non compliquées et la plupart des pneumonies extra-hospitalières	6 à 8 g i.v. ou i.m. (100 à 125 mg/kg)	Aux 6 à 12 heures
Urétrites gonococciques non compliquées	2 g i.m.*	Dose unique

*Un gramme de probénécide administré oralement 2 heure avant l'injection.

POSOLOGIE DANS LES CAS D'INSUFFISANCE RÉNALE (ADULTES)

Degré d'insuffisance rénale	Créatinine		Infection urinaire (non compliquée)	Infection urinaire (compliquée)	Infection générale grave
	Clairance (mL/min)	Concentration sérique (mg %)			
Léger	>40	1,5 à 3,0	S/M**	S/M**	S/M**
Moyen	20 à 40	3,1 à 5,0	S/M**	9 g/jour (3 g aux 8 h)	12 g/jour (4 g aux 8 h)
Sévère	<20	>5	6 g/jour (3 g aux 12 h)	6 g/jour (3 g aux 12 h)	8 g/jour (4 g aux 12 h)
Patients subissant une hémodialyse***					6 g/jour (2 g aux 8 h)

S/M** Sans modification (requis)

*** L'hémodialyse élimine de 30 à 50 % du médicament en 4 heures. Une dose supplémentaire de 1 g de Pipéracilline pour injection doit être administrée après chaque séance de dialyse. Pour les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique ou d'une obstruction des voies biliaires, il est recommandé de mesurer les concentrations sériques de Pipéracilline pour injection afin d'adapter la posologie.

Nourrissons et enfant

La posologie pour les nourrissons et les enfants de moins de 12 ans n'a pas été établie.

Durée du traitement

La durée moyenne d'un traitement avec Pipéracilline pour injection est de 7 à 10 jours, sauf dans les cas d'infections gynécologiques, où elle est de 3 à 10 jours; la durée du traitement doit être déterminée selon l'évolution bactériologique et clinique du patient. Certaines infections, comme l'ostéomyélite, peuvent exiger des traitements beaucoup plus longs. Dans la plupart des infections aiguës, on devrait poursuivre le traitement pendant au moins 48 à 72 heures après la disparition des symptômes. Dans le cas d'infections à streptocoque bêta-hémolytique du groupe A, on doit poursuivre l'antibiothérapie pendant au moins 10 jours afin de réduire le risque de rhumatisme articulaire aigu ou de glomérulonéphrite.

ADMINISTRATION

Injection intramusculaire

L'injection intramusculaire doit être limitée à 12 g par point d'injection. Cette voie d'administration a d'abord été utilisée dans le traitement de patients souffrant d'infections urinaires et de gonorrhée non compliquée. L'injection doit être administrée dans le quadrant externe supérieur de la fesse (muscle grand fessier).

Si les résultats des examens bactériologiques et cliniques l'indiquent, on peut amorcer un traitement à raison de 6 à 8 g de Pipéracilline pour injection par jour, par voie intramusculaire, en

doses fractionnées. On peut aussi envisager l'administration intramusculaire du médicament comme traitement d'entretien après avoir obtenu une amélioration bactériologique et clinique avec un traitement intraveineux par Pipéracilline pour injection.

On ne doit utiliser le muscle deltoïde que s'il est bien développé, et l'on doit procéder avec précaution afin d'éviter de léser le nerf radial. On ne doit pas administrer les injections intramusculaires dans le tiers moyen ou inférieur du bras.

Injection intraveineuse (bolus)

La solution reconstituée doit être injectée lentement sur une période de 3 à 5 minutes afin d'éviter l'irritation veineuse.

Perfusion intraveineuse

La perfusion doit être administrée sur une période de 20 à 40 minutes, ou pratiquée de façon intermittente sur une période de 30 minutes à 2 heures. Durant la perfusion, il est recommandé de cesser l'administration de la solution intraveineuse primaire.

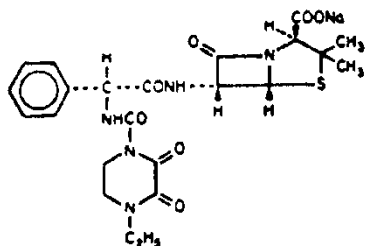
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse :

Dénomination commune : Pipéracilline sodique

Dénomination chimique : acide 4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique, 6-[[[(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperaziny)l]carbonyl]amino]phenylacetyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-,monosodium salt, [2S-[2 α ,5 α ,6 β (S*)]]].

Formule développée :



Formule moléculaire : C₂₃H₂₆N₅NaO₇S

Poids moléculaire : 539,54

pH : 5,0-7,0 , 100 mg/mL dans de l'eau sans gaz carbonique.

Point de fusion : 183-185 °C (décomposition).

Solubilité : Soluble dans l'eau et le méthanol, pratiquement insoluble dans l'acétate d'éthyle.

Description : La pipéracilline sodique est une poudre hygroscopique, de couleur blanche ou blanc cassé.

Composition: Les flacons contiennent de la pipéracilline sodique lyophilisée (séchée à froid). La teneur en sodium (Na⁺), déterminée d'après le poids moléculaire, est de 1,85 mEq/g (42,5 mg/g).

Stabilité et conservation

Les études de stabilité ont montré que le produit, une fois reconstitué et conservé dans des flacons de verre, reste stable sur le plan chimique (pH, puissance et limpidité) pendant 24 heures à la température ambiante et pendant 72 heures au réfrigérateur.

Stabilité des solutions

Les études de stabilité ont montré que la solution reconstituée puis diluée avec les solutions intraveineuses ou les mélanges intraveineux recommandés reste stable sur le plan chimique (pH, puissance et limpidité) pendant 24 heures à la température ambiante et pendant 72 heures au réfrigérateur, lorsqu'elle est conservée dans des contenants en plastique.

Incompatibilité

Pipéracilline pour injection ne doit pas être ajoutée à des produits sanguins.

Conservation

Les flacons de Pipéracilline pour injection doivent être entreposés entre 15 et 30 °C, à l'abri de la lumière.

Produits parentéraux

Reconstitution

Pour administration intramusculaire

Solutions recommandées pour la reconstitution

Eau stérile pour préparations injectables ou chlorhydrate de lidocaïne à 0,5 à 1,0 % (sans épinéphrine) dans de l'eau stérile pour préparations injectables. (La lidocaïne est contre-indiquée chez les patients qui présentent une hypersensibilité aux anesthésiques locaux de type amide.)

Tableau de reconstitution

Flacon (format)	Quantité de diluant à ajouter	Quantité approximative obtenue	Concentration approximative obtenue
2 g	4,0 mL	5,0 mL	0,4 g/mL
3 g	6,0 mL	7,5 mL	0,4 g/mL
4 g	8,0 mL	10,0 mL	0,4 g/mL

Bien agiter jusqu'à dissolution complète du produit.

REMARQUE : On ne doit pas administrer plus de 2 g de pipéracilline par point d'injection intramusculaire. L'injection doit être donnée dans le quadrant externe supérieur de la fesse (muscle grand fessier).

Pour injection ou perfusion intraveineuse

Pour l'injection ou la perfusion intraveineuse, on doit reconstituer Pipéracilline pour injection avec de l'eau stérile pour préparations injectables.

Tableau de reconstitution

Flacon (format)	Quantité de diluant à ajouter	Quantité approximative obtenue	Concentration approximative obtenue
2 g	10 mL	11 mL	0,18 g/mL
3 g	15 mL	17 mL	0,18 g/mL
4 g	20 mL	22 mL	0,18 g/mL

Bien agiter jusqu'à dissolution complète du produit.

On peut diluer davantage la solution préparée jusqu'au volume désiré (au moins 15 mL/g pour la perfusion) avec les solutions intraveineuses et les mélanges intraveineux énumérés ci-dessous.

Solutions intraveineuses

Dextrose à 5 % (D₅W)
Chlorure de sodium à 0,9 % (SÉRUM PHYSIOLOGIQUE)
Dextrose à 5 % et chlorure de sodium à 0,9 % (D₅NS)
Solution de Ringer-lactate
Dextran à 6 % dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 %

Mélanges intraveineux

Sérum physiologique [+ KCl 40 mEq/500 mL]
Dextrose à 5 % (D₅W) [+ KCl 40 mEq/500 mL]
Dextrose à 5 %/sérum physiologique (D₅NS) [+ KCl 40 mEq/500 mL]
Solution de Ringer [+ KCl 40 mEq/500 mL]
Solution de Ringer-lactate [+ KCl 40 mEq/500 mL]

Solutions diluées

Comme dans le cas de tous les médicaments administrés par voie parentérale, il faut, si la nature de la solution et du contenant le permet, examiner les solutions intraveineuses avant l'administration afin de s'assurer de leur transparence et de déceler tout changement de couleur ou la présence de particules, de fuites ou d'un précipité. Ne pas utiliser la solution si elle est trouble, ou en présence de particules, de fuites, d'un précipité ou d'un changement de couleur. Jeter toute portion inutilisée.

PRÉSENTATION

Pipéracilline pour injection est présenté en flacons contenant de la pipéracilline sodique équivalent à 3 grammes de pipéracilline. Offert en boîte de 10 flacons. Flacons à usage unique.

MICROBIOLOGIE

La pipéracilline est une pénicilline bactéricide semi-synthétique, dotée d'un large spectre d'activité s'exerçant sur des bactéries aérobies et anaérobies gram-négatives et gram-positives. Le Tableau 1 rend compte des concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la pipéracilline à l'égard de 47 119 isolats cliniques soumis aux essais *in vitro*.

TABLEAU 1
Activité *in vitro* de la pipéracilline à l'égard de 47 119 isolats cliniques

Bactérie	N ^{bre} d'isolats soumis aux essais	% d'isolats inhibés par (mcg/mL)					
		1**	8	16	32	64	128
GRAM-NÉGATIVE							
<i>Acinetobacter</i> spp.	481		34	73	80	85	95
<i>Citrobacter</i> spp.	619		72	77	80	83	94
<i>Enterobacter</i> spp.	4 023		73	79	84	88	91
<i>Escherichia coli</i>	8 363		70	76	76	85	89
<i>Haemophilus Influenzae</i> *	756	92	96	100			
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 538		61	70	74	86	91
<i>Klebsiella</i> spp.	2 079		36	47	57	65	71
<i>Moraxella</i> spp.	22		100				
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	265	92	99	99			
<i>Neisseria gonorrhoeae (β-lac)</i>	44	100	100				
<i>Neisseria meningitidis</i>	107	97	100				
<i>Proteus (indole) spp.</i>	2 747		79	83	88	92	95
<i>Proteus mirabilis</i>	3 903		89	91	93	95	97
<i>Providencia</i> spp.	118		36	39	39	43	69
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8 604		65	80	91	95	98
<i>Pseudomonas</i> spp.	1 961		61	73	81	86	94
<i>Salmonella</i> spp.	360		70	74	76	78	80
<i>Serratia marcescens</i>	1 394		58	67	72	81	85
<i>Shigella</i> spp.	148		71	76	82	89	92
<i>Yersinia</i> spp.	10		70	80	90	100	
ANAÉROBIE							
<i>Bacteroides fragilis</i>	524		51	72	90	94	97
<i>Bacteroides</i> spp.	576		49	63	83	91	94
<i>Clostridium</i> spp.	90		97	99	98	100	
<i>Eubacterium</i> spp.	76		67	71	87	89	92
<i>Fusobacterium</i> spp.	54		68	70	83	96	98
<i>Peptococcus</i> spp.	197		88	88	89	94	95
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	185		88	91	94	95	95
<i>Veillonella</i>	32		84	84	91	100	
GRAM-POSITIVE							
<i>Entérocoques</i>	1,100		90	92	93	94	95
<i>Staphylococcus aureus</i> *	3,162	18	69	80			
<i>Staphylococcus epidermidis</i> *	635	28	83	88			
<i>Streptococcus agalactiae</i>	45		100				
<i>Streptococcus β-hemolytic</i>	32		100				
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	314		100				
<i>Streptococcus pyogenes</i>	475		100				
<i>Streptococcus viridans</i>	49		100				
<i>Streptococcus</i> spp.	31		100				

* Comprend des souches de bactéries produisant des bêta-lactamases ou non.

** Les valeurs obtenues avec 1 mcg/mL sont fournies uniquement pour les espèces pour lesquelles il s'agit du point de rupture recommandé.

Plusieurs chercheurs ont démontré que la concentration minimale bactéricide (CMB) de la pipéracilline était égale à la CMI, ou correspondait tout au plus au double de cette concentration, pour 80 % des isolats cliniques de bactéries gram-négatives et gram-positives soumis aux essais. Le rapport entre la CMB et la CMI s'élevait à 4:1 pour la majorité des 20 % d'isolats restants.

Dans l'ensemble, ce rapport se rapproche de celui calculé pour les aminosides. La pipéracilline fait preuve d'une efficacité voisine de celle de la céfopérazone contre les isolats de *Pseudomonas* et d'une activité de 2 à 4 fois plus marquée que celle du moxalactame.

Le Tableau 2 rend compte de la sensibilité de 9725 isolats cliniques de bactéries aérobies et anaérobies gram-négatives envers la pipéracilline. Les données ont été recueillies en 1988 dans 11 laboratoires hospitaliers de diverses régions géographiques des États-Unis. Aucun antibiogramme n'a été réalisé avec des pathogènes gram-positifs au cours de cette étude.

TABLEAU 2
Activité *in vitro* de la pipéracilline à l'égard de 9 725 isolats cliniques

BACTÉRIE	Total #	Pourcentage d'isolats		
		S* ≤16 Φg/mL	I* 32-64 mcg/mL	R* ≥128 mcg/mL
<i>Acinetobacter</i> spp.	281	80	18	2
<i>Bacteroides fragilis</i>	293	58	25	17
<i>Citrobacter diversus</i>	122	89	7	4
<i>Citrobacter freundil</i>	227	73	13	14
<i>Enterobacter aerogenes</i>	330	64	30	5
<i>Enterobacter cloacae</i>	599	71	21	9
<i>Escherichia coli</i>	3500	79	9	12
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	984	81	12	7
<i>Klebsiella oxytoca</i>	205	88	6	6
<i>Morganella morganii</i>	146	81	14	5
<i>Proteus mirabilis</i>	694	96	2	2
<i>Proteus vulgaris</i>	57	98	2	0
<i>Providencia rettgen</i>	14	100	0	0
<i>Providencia stuartii</i>	36	78	17	6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1779	89	8	4
<i>Pseudomonas</i> spp.	195	37	39	24
<i>Serratia marcescens</i>	<u>263</u>	<u>94</u>	<u>3</u>	<u>3</u>
TOTAL (moyenne)	9725	(80)	(13)	(7)

*S = Sensible, I = Intermédiaire, R = Résistante

La pipéracilline est active *in vitro* contre la plupart des souches d'isolats cliniques des bactéries suivantes :

Bactéries aérobies et anaérobies facultatives

Bactéries gram-négatives

Escherichia coli

Proteus mirabilis

*Proteus vulgaris**

*Morganella morganii** (anciennement *Proteus morganii*)

*Providencia rettgen** (anciennement *Proteus rettgeri*)

Serratia spp., y compris *S. marcescens** et *S. liquefaciens**

*Klebsiella pneumoniae**

Klebsiella spp.

Enterobacter spp., y compris *E. aerogenes** et *E. cloacae**
Citrobacter spp., y compris *C. freundii** et *C. diversus**
Salmonella spp.*
Shigella spp.*
Pseudomonas aeruginosa
Pseudomonas spp., y compris *P. cepacia**, *P. maltophilia**, *P. fluorescens**
Acinetobacter spp. (anciennement *Mima-Herellea*)
Haemophilus influenzae (souches non productrices de β -lactamases)
Neisseria gonorrhoeae
*Neisseria meningitidis**
Moraxella spp.*
Yersinia spp.* (anciennement *Pasteurella*)

Bactéries gram-positives

Streptocoques de groupe D et entérocoques (*Streptococcus faecalis*, *S. faecium**)
Streptocoques β -hémolytiques, y compris
Streptocoques de groupe A (*S. pyogenes**)
Streptocoques de groupe B (*S. agalactiae**)
Streptococcus pneumoniae
*Streptococcus viridans**
Staphylococcus aureus (souches non productrices de pénicillinase)*
Staphylococcus epidermidis (souches non productrices de pénicillinase)*
Bactéries anaérobies
Bacteroides spp., y compris Bactéroides du groupe fragilis (*B. fragilis*, *B. vulgatus**)
Bactéroides n'appartenant pas au groupe fragilis (*B. melaninogenicus**)
*Bacteroides asaccharolyticus**
Clostridium spp., y compris *C. perfringens** et *C. difficile**
Eubacterium spp.
Fusobacterium spp.*, y compris *F. necleatum** et *F. necrophorum**
Peptococcus spp.*
Peptostreptococcus spp.
Veillonella spp.*

* La pipéracilline a fait preuve d'activité contre ces organismes *in vitro*; cela dit, son efficacité n'a pas été établie sur le plan clinique.

La pipéracilline peut être inactivée *in vitro* par les bêta-lactamases produites par certaines souches de bactéries gram-négatives et de staphylocoques. En revanche, elle s'est montrée efficace contre des gonocoques produisant de telles enzymes.

Les associations de pipéracilline et de gentamicine, de tobramycine ou d'amikacine soumises à des épreuves *in vitro* ont exercé un effet synergique prononcé contre des souches des espèces de bactéries suivantes : *Pseudomonas*, *Serratia*, *Klebsiella*, *Proteus* (produisant de l'indole), *Providencia* et *Staphylococcus*. En revanche, elles ont fait preuve d'un effet synergique partiel ou d'indifférence contre d'autres organismes, tels que des souches d'*Enterobacter* et

d'*Acinetobacter*. Dans l'ensemble, ces données portent à croire que ces associations pourraient être utiles en clinique dans le traitement d'infections sévères imputables à ces microorganismes.

L'association de pipéracilline avec des céphalosporines peut entraîner des effets synergiques, additifs, indifférents ou antagonistes. La nature de ces effets dépendrait de la céphalosporine utilisée et du type de microorganisme soumis à l'essai. Les associations formées de pipéracilline et de céfamandole ou de céfoxitine ont des effets synergiques, additifs ou indifférents, mais pas d'effets antagonistes, contre des souches de *Klebsiella*, d'*Escherichia coli*, d'*Acinetobacter*, de *Proteus mirabilis*, de *Salmonella*, d'*Enterococcus* et de *Staphylococcus aureus*. Cela dit, des associations de pipéracilline et de céfoxitine ont souvent eu des effets antagonistes contre des souches de *Pseudomonas*, d'*Enterobacter*, de *Serratia* et de *Proteus* produisant de l'indole, tandis que des associations de pipéracilline et de céfamandole ont exercé des effets additifs ou indifférents, mais rarement antagonistes.

Les épreuves réalisées chez la souris font écho aux observations recueillies *in vitro*. Les associations de pipéracilline et de moxalactame, de céfotaxime ou de céfopérazone ont fait preuve d'effets synergiques restreints *in vitro* (de 18 à 25 % des isolats soumis aux essais) contre *Pseudomonas aeruginosa* et *Serratia marcescens*.

Les données portent à croire que les associations de pipéracilline et de céphalosporine pourraient comporter des avantages sur le plan clinique, mais que la réalisation d'antibiogrammes s'impose.

Antibiogrammes :

L'utilisation de disques de 100 mcg de pipéracilline pour réaliser des antibiogrammes à l'aide de méthodes reposant sur la mesure des diamètres des auréoles d'inhibition fournit une estimation précise de la sensibilité *in vitro* des microorganismes à cet antibiotique. La méthode type décrite ci-après a été recommandée aux fins d'utilisation avec des disques pour antimicrobiens*. Il faut employer des disques dosés à 100 mcg de pipéracilline pour déterminer la sensibilité des microorganismes à cet antibiotique. Lorsque ce type de méthode est utilisé, un rapport de laboratoire indiquant que l'organisme infectieux soumis à l'essai est « sensible » signifie qu'il est susceptible de réagir favorablement au traitement.

* Norme approuvée par le NCCLS : M2-A3 (auparavant ASM-2) *Performance Standards for Antimicrobial Disc Susceptibility Tests*, troisième édition.

Si le rapport indique « sensibilité intermédiaire », cela signifie que le microorganisme réagirait favorablement au traitement si de fortes doses d'antibiotiques étaient employées ou si l'infection se limitait à des tissus et à des liquides organiques (p. ex., la bile ou l'urine) où l'antibiotique pourrait atteindre des concentrations élevées. La mention « résistant » indique que l'organisme infectieux risque d'être rebelle au traitement.

Dans le cas des disques de pipéracilline, une auréole d'inhibition de 18 mm ou plus est un signe de sensibilité; si elle mesure 14 mm ou moins, elle témoigne d'une résistance, alors que si elle fait de 15 à 17 mm, elle révèle une sensibilité intermédiaire (Tableau 3).

Les espèces d'*Haemophilus*, de *Neisseria* et de *Staphylococcus* qui donnent des auréoles d'inhibition supérieures ou égales à 29 mm sont sensibles à la pipéracilline, alors que des

souches résistantes donnent des auréoles d'inhibition inférieures ou égales à 28 mm. Ces critères d'interprétation sont fondés sur l'utilisation de la méthode normalisée. Les antibiogrammes doivent être réalisés conformément à une marche à suivre soigneusement balisée. Le recours à des méthodes différentes pour effectuer des antibiogrammes peut en effet en fausser considérablement les résultats.

La méthode normalisée repose sur l'utilisation de microorganismes témoins. Ainsi, les disques dosés à 100 mcg de pipéracilline devraient donner des auréoles d'inhibition de 24 à 30 mm avec *Escherichia coli* ATCC n° 25 922 et de 25 à 33 mm avec *Pseudomonas aeruginosa* ATCC n° 27853.

Les méthodes de dilution comme celles qui sont décrites dans l'International Collaboration Study¹ et qui sont approuvées par le NCCLS² ont servi à déterminer la sensibilité des microorganismes suivants : *Enterobacteriaceae*, ainsi que les espèces de *Pseudomonas* et d'*Acinetobacter* sont considérées comme sensibles si la concentration minimale inhibitrice de pipéracilline (CMI) ne dépasse pas 16 mcg/mL, et résistantes si la CMI est supérieure à 128 mcg/mL.

Les espèces d'*Haemophilus* et de *Neisseria* sont jugées sensibles si la CMI de la pipéracilline est inférieure ou égale à 1 mcg/mL. Les espèces de *Staphylococcus* sont vues comme sensibles si la CMI de la pipéracilline est inférieure ou égale à 0,12 mcg/mL (voir le Tableau 4).

Si des microorganismes anaérobies sont isolés des foyers infectieux, il est recommandé de procéder à d'autres épreuves en utilisant par exemple la méthode d'éluion par disque en bouillon³ modifiée afin de déterminer la sensibilité aux antibiotiques de ces organismes à croissance lente.

TABLEAU 3
Sensibilité *in vitro* déterminée à l'aide de disque dosés à 100 mcg de pipéracilline

Bactérie	DISQUES DOSÉS À 100 mcg DE PIPÉRACILLINE <u>Diamètre de l'auréole d'inhibition (en millimètres)</u>		
	Sensible	Intermédiaire	Résistante
Toutes les bactéries à croissance rapide, sauf celles énumérées ci-dessous	≥18	De 15 à 17	≤14
<i>Haemophilus</i> spp., <i>Neisseria</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp.	≥29		≤28

Il est suggéré de suivre les directives fournies au Tableau 4 pour déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) au moyen des méthodes de dilution types⁴.

TABLEAU 4
Sensibilité *in vitro* d'après la méthode de dilution en bouillon de culture ou sur gélose

Bactérie	PIPÉRACILLINE : CMI (mcg/mL)		
	Sensible	Plus ou moins sensible	Résistante
Toutes les bactéries sauf celles énumérées ci-dessous	≥16	De 32 à 64	≤128
<i>Haemophilus</i> spp.			
<i>Neisseria</i> spp.	≤1		≥1
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤0,12		≥0,25

¹ *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica*, section B, suppl. 217, 1971.

² NCCLS Approved Standards: M7-A Methods for Dilution, Antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, décembre 1985.

³ Wilkins, T.D., et Thiel, T. *Antimicrob Agents Chemother.* 3:350-356 (mars) 1973.

⁴ *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica*, section B, suppl. 217, 1971.

PHARMACOLOGIE

Les concentrations sériques de pipéracilline culminent environ 30 minutes après l'injection de cet antibiotique par voie intramusculaire et immédiatement après son injection ou sa perfusion par voie intraveineuse. La demi-vie sérique de la pipéracilline chez des volontaires sains va de 36 minutes à 1 heure 12 minutes. Les concentrations sériques mesurées après administration de pipéracilline par voie intraveineuse (voir le Tableau 5) et la clairance rénale ne sont pas proportionnelles à la dose en raison de la saturation de la fonction sécrétoire des reins.

TABLEAU 5
CONCENTRATIONS SÉRIQUES DE PIPÉRACILLINE CHEZ DES ADULTES SAINS
(mcg/mL)

Dose (g)	Voie	2-3 min	30 min	1 h	2 h	4 h	6 h
1,0	i.m.	-	21,9	14,6	9,0	2,4	0,9
2,0	i.m.	-	36,4	25,8	20,2	5,8	3,1
2,0	Bolus i.v.	305,1	66,8	40,2	20,1	2,6	1,4
4,0	Bolus i.v.	412,0	116,8	92,5	38,0	8,3	3,8
6,0	Bolus i.v.	775,0	325,0	207,6	89,8	33,2	8,1
4,0	Perfusion i.v. (30 min.)	244,0	141	105	53	15,3 (4,5 h)	3,8 (6,5 h)
6,0	Perfusion i.v. (30 min.)	353	229,0	149	73	22,2 (4,5 h)	15,8

Le quatrième jour, à la suite de la perfusion de 6 g de pipéracilline en 30 minutes toutes les 6 heures, les concentrations sériques moyennes de cet antibiotique avaient atteint 420 mcg/mL.

Administration par voie intramusculaire (voir le Tableau 5 ci-dessus)

La pipéracilline pour injection est rapidement adsorbée après son injection par voie intramusculaire. Chez des volontaires sains, la concentration sérique moyenne culmine à 36 mcg/mL environ 30 minutes après l'administration d'une seule dose de 2 g.

L'administration par voie orale de 1 g de probénécide avant l'injection de pipéracilline entraîne une hausse de la concentration sérique maximale de cet antibiotique de 30 % environ. L'aire sous la courbe (ASC) s'en trouve augmentée de 60 % approximativement.

Lors d'une étude des caractéristiques pharmacocinétiques de la pipéracilline injectée par voie intramusculaire, le remplacement de la lidocaïne à 0,5 % par de l'eau stérile comme diluant n'a fait ressortir aucune différence significative pour ce qui est de l'aire sous la courbe des concentrations sériques, de la concentration sérique maximale ni de l'excrétion urinaire cumulative de cet agent. Néanmoins, les demi-vies sériques sont passées de 67 à 70 minutes à la dose de 3 g/jour, de 56 à 68 minutes à celle de 4 g/jour et de 52 à 59 minutes à celle de 6 g/jour.

Administration intraveineuse (voir le Tableau 5 ci-dessus)

Chez des volontaires adultes sains, les concentrations sériques moyennes enregistrées immédiatement après une injection intraveineuse de 2, de 4 ou de 6 g en deux à trois minutes se sont chiffrées à 305, à 412 et à 775 mcg/mL. Les concentrations sériques affichent un manque de proportionnalité étroite.

Liaison aux protéines :

La pipéracilline se lie aux protéines sériques humaines dans une proportion de 16 %.

Distribution :

La pipéracilline est largement distribuée dans les tissus et les liquides organiques humains, y compris les tissus osseux, prostatiques et cardiaques, et atteint de fortes concentrations dans la bile (voir le Tableau 6). Après administration de 4 grammes en bolus, les concentrations biliaires maximales s'élevaient à 3205 mcg/mL en moyenne. La pipéracilline pénètre aussi dans le liquide céphalorachidien en présence d'une inflammation des méninges. Comme elle est excrétée par voie biliaire (de 10 à 20 %) aussi bien que par voie rénale, son utilisation est sûre à des doses adaptées (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**) chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou sévère et dans le traitement des infections hépatobiliaires.

TABLEAU 6
DISTRIBUTION DE LA PIPÉRACILLINE DANS LES TISSUS ET LES LIQUIDES
ORGANIQUES D'HUMAINS ADULTES

Type de tissu ou de liquide	Conc. dans les tissus ou les liquides (mcg/mL ou mcg/g)	Moment du prélèvement (après administration de la dose)	Dose	Conc. sérique (mcg/mL)
TISSUS				
Os, malades	25,0	Pendant l'opération	300 mg/kg, perfusion	385,0
Muscle cardiaque	113,5	De 10 à 20 min	100 mg/kg, bolus i.v.	500,0
Vésicule biliaire	26,0	1 heure	2 g, i.v.	166,0
Paroi intestinale (côlon)	9,3	12 heures	2 g, i.v.	12,3
Rein, cortex	23,0-115,0	Pendant l'opération	4 g, i.v.	NP*
Rein, zone médullaire	4,0-46,0	Pendant l'opération	4 g, i.v.	NP*
Tissu prostatique	71,5	45 min	4 g, bolus i.v.	185,0
Tissu sous-cutané	120,0	1 h	4 g, i.v.	140,0
Tissu synovial	135,0	NP*	300 mg/kg, perf. i.v.	385,0
Tissu lésé	7,0	1 h	2 g, i.v.	30,0
LIQUIDES				
Bile	3247,0	1 a h	4 g, i.v.	86,7
Sécrétions bronchiques	31,4	De 30 à 45 min	4 g, bolus i.v.	196,3
Liquide céphalorachidien	6,7	4 h, le 2 ^e jour	74,3 mg/kg, perf. i.v.	7,5
Liquide péritonéal	35,5	2 h	50 mg/kg, perf. i.v.	46,6
Expectorations	10,0	NP*	4-16 g/jour, i.v./i.m.	> 500,0
Urine	10 000,0	1 h	2 g, i.m.	36,4

* NON PRÉCISÉ

Excrétion :

Comme c'est le cas des autres pénicillines, la pipéracilline est éliminée surtout par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire; elle est excrétée rapidement sous forme inchangée et en fortes concentrations dans l'urine. Environ de 60 à 80 % de la dose administrée est excrétée dans

l'urine dans les 24 premières heures. Les concentrations urinaires de pipéracilline mesurées par dosage microbiologique atteignaient 14 100 mcg/mL et 8500 mcg/mL à la suite de l'administration par voie intraveineuse d'une dose de 6 g et de 4 g, respectivement. Ces concentrations urinaires sont restées nettement au-dessus de 1000 mcg/mL du début à la fin de l'intervalle posologique. La demi-vie d'élimination est multipliée par deux en présence d'une insuffisance rénale légère à modérée et par 5 à 6 dans les cas d'insuffisance rénale sévère.

La demi-vie d'élimination moyenne de la pipéracilline chez des volontaires adultes sains est de 54 minutes et de 63 minutes consécutivement à l'administration d'une dose de 2 g et de 6 g.

Divers :

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la pipéracilline chez les patients atteints de fibrose kystique sont légèrement différentes de celles observées chez des sujets qui en sont indemnes, la demi-vie de cet antibiotique étant plus courte, son volume de distribution plus faible et sa clairance, plus marquée. Ces différences donnent à penser qu'il faudra utiliser des doses plus élevées ou des intervalles posologiques plus courts chez les patients aux prises avec la fibrose kystique.

La pipéracilline ralentit l'agrégation plaquettaire, mais dans une moindre mesure que la ticarcilline ou la carbénicilline à des doses thérapeutiques équivalentes.

L'administration concomitante d'amikacine, de gentamicine ou de tobramycine avec de la carbénicilline ou de la pipéracilline à des sujets dont la fonction rénale était normale ne s'est pas traduite par une inactivation majeure de ces aminosides dans le sérum. Une baisse de la concentration de tobramycine et, dans une moindre mesure, de gentamicine a été observée en raison de la présence de la carbénicilline ou de la pipéracilline. Cet effet inactivant possible était plus marqué avec la carbénicilline qu'avec la pipéracilline. Aucune inactivation urinaire imputable à ces deux pénicillines n'a été observée avec l'amikacine. La portée de ces observations sur le plan clinique est inconnue.

Une étude de suivi a été menée chez des patients atteints d'une insuffisance rénale au stade ultime stabilisés grâce à une hémodialyse intermittente chronique. Aucune inactivation de la pipéracilline ou de la carbénicilline n'a été observée chez ces patients lorsque de la gentamicine leur était administrée de façon concomitante avec l'une ou l'autre de ces pénicillines. En revanche, la carbénicilline et la pipéracilline ont toutes les deux inactivé la gentamicine chez ces patients, la première 4 fois plus rapidement que la seconde.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La dose létale médiane aiguë (DL₅₀) se situait entre 2 et 3 g/kg (par voie i.v.), entre 7 et 10 g/kg (par voie intrapéritonéale) et à plus de 10 g/kg (par voie s.-c.) chez des rats âgés de 6 et de 12 semaines et à 9 g/kg (par voie s.-c.) chez des rats âgés de 1 semaine; chez la souris, la DL₅₀ s'élevait à 5 g/kg (par voie i.v.), à plus de 10 g/kg (par voie s.-c.) et à 10 g/kg (par voie intrapéritonéale). Chez le chien, des doses uniques de 2 et de 4 g/kg administrées par voie

intraveineuse ont été bien tolérées et n'ont eu aucune incidence sur les paramètres biochimiques et hématologiques. Les signes de toxicité observés à la dose de 6 g/kg (par voie i.v.) étaient les suivants : vomissements, diarrhée, salivation et larmoiement. Des hausses légères à modérées des concentrations de SGOT et de SGPT, de la leucocytémie et des rapports entre les neutrophiles et les lymphocytes ont été objectivées le lendemain de l'administration du médicament. L'administration d'une seule dose de 4 g/kg par voie intraveineuse a entraîné des variations biochimiques et hématologiques similaires chez le singe, en plus d'une hausse modérée des concentrations de lactico-déshydrogénase et des baisses du nombre de globules rouges.

Toxicité subaiguë et toxicité chronique

Aucun effet toxique n'a été relevé chez des rats ayant reçu des doses quotidiennes de pipéracilline (de 0,5 à 2 g/kg/jour pendant 6 mois, puis de 1 à 4 g/kg/jour pendant 1 mois) par voie intrapéritonéale, exception faite d'un gain pondéral plus lent chez les rates ayant reçu 4 g/kg/jour seulement et chez les rats, peu importait la dose qui leur avait été administrée.

Des observations comparables auxquelles s'ajoutent des signes de lésions rénales ont été faites chez des rats ayant reçu de l'ampicilline (2 g/kg/jour pendant 1 mois). Tous les rats auxquels des doses biquotidiennes de 1, de 2 ou de 4 g/kg avaient été administrées par voie intrapéritonéale pendant 6 mois ont présenté une hausse de leur lymphocytémie au 4^e et au 6^e mois. Il est ressorti de l'examen nécropsique que tous ces animaux présentaient une hydronéphrose unilatérale et que certains étaient atteints d'une hyperplasie de l'épithélium vésical probablement causée par une irritation locale.

Des chiens ont reçu de la pipéracilline pendant 1 mois (dose maximale : 1 g/kg/jour) par voie i.m. (aux fins de comparaison avec l'ampicilline) et i.v. (seulement et avec de la gentamicine), et pendant 6 mois (dose maximale : 2 g/kg/jour par voie i.v.). Des hausses passagères des concentrations sériques d'enzymes, des augmentations du poids des reins et du foie, et une irritation bénigne localisée au point d'injection ont été observées au cours de l'étude de 1 mois chez les chiens ayant reçu de la pipéracilline ou de l'ampicilline par voie i.m. Aucun autre effet toxique n'a été observé dans le cadre des études menées chez des chiens adultes. En outre, l'administration concomitante de pipéracilline et de gentamicine n'a pas provoqué d'effets toxiques synergiques.

Études de toxicité particulières

L'administration quotidienne de 0,5 à 1 g/kg/jour de pipéracilline par voie intraveineuse pendant 1 mois chez le rat n'a provoqué aucune perte du réflexe du mouvement du pavillon de l'oreille (comme mesure de l'effet ototoxique) à des fréquences allant de 200 à 20 000 Hz.

Des examens au microscope électronique ont démontré que l'administration quotidienne de 2 g/kg de pipéracilline par voie intraveineuse à 4 chiens pendant 1 mois n'avait entraîné aucune altération du foie et des reins d'origine médicamenteuse. Les examens macroscopiques et ceux réalisés avec un ophtalmoscope direct n'ont révélé aucune anomalie oculaire non plus.

Reproduction et tératologie

L'administration de pipéracilline sodique par voie sous-cutanée ou intraveineuse (0,5, 1 ou 2 g/kg) à des souris avant l'accouplement (et au début de la gestation dans le cas des femelles),

pendant l'organogenèse ou à la fin de la gestation et tout au long de la période de lactation n'a eu aucun effet négatif sur la capacité de reproduction ni sur le développement des souriceaux. Les taux de survie et de sevrage, ainsi que les poids corporels ont été plus élevés chez les petits nés de femelles traitées que chez les témoins.

Chez le rat, l'administration de 0,25 à 1 g/kg de pipéracilline sodique par voie sous-cutanée pendant l'organogenèse n'a exercé aucun effet négatif sur la capacité de reproduction ni sur le développement des ratons, sauf peut-être une légère baisse du taux de survie des petits nés de femelles ayant reçu des doses élevées de cet antibiotique.

L'administration de doses de 0,5, 1,0 et 2,0 g/kg/jour de pipéracilline par voie intrapéritonéale à des rats (mâles : pendant les 9 semaines précédant l'accouplement; femelles : pendant les 2 semaines précédant l'accouplement et jusqu'au sevrage des ratons) n'a eu aucun effet négatif, sauf un intervalle précoïtal plus long et un taux de conception plus faible à la dose de 2 g/kg/jour. Aucune conclusion définitive n'a pu être tirée de ces observations. Aucun effet négatif n'a été relevé chez les ratons pour ce qui est de leur développement dans les premiers jours suivant leur naissance, leur fertilité et leur performance reproductive qui aurait pu être imputé au traitement de leurs parents par la pipéracilline sodique.

Lors des études de tératologie, l'administration à des lapines de 0,25 à 1 g/kg/jour de pipéracilline sodique par voie intraveineuse du 6^e au 18^e jour de gestation a entraîné une baisse marquée de la consommation de nourriture et du poids corporel. La mortalité maternelle et intra-utérine a été importante dans tous les groupes de traitement. Cela dit, les fœtus qui ont survécu ne présentaient pas d'anomalies morphologiques externes. Des résultats comparables ont été observés chez les lapines ayant reçu des doses de 1 g/kg/jour (dose unique ou 0,5 g/kg 2 f.p.j.) du 6^e au 8^e jour de gestation.

Mutagénicité

La pipéracilline ne s'est pas révélée mutagène lors des essais cytogénétiques *in vivo*, du test d'Ames, de l'essai par passage sur hôte (souris), de l'induction de la synthèse d'ADN non programmée et du test de létalité dominante.

Irritation locale

Une injection par voie intracutanée de 0,05 mL de pipéracilline dosée à 250 à 500 mg/mL à des rats a entraîné une réaction locale semblable à celle observée avec l'ampicilline et la carbénicilline.

Aucune altération n'a été observée dans les yeux de lapins 24 et 72 heures après l'instillation d'une seule dose de 0,1 mL de pipéracilline à 500 mg/mL. Chez le lapin, l'injection par voie intramusculaire d'une seule ou de plusieurs doses de pipéracilline à 25, 35 ou 40 % dans de l'eau stérile s'est révélée aussi irritante, voire moins, que la carbénicilline.

L'injection d'une seule ou de plusieurs doses d'une solution dosée à 25 ou à 40 % de pipéracilline dans un soluté salé (avec ou sans lidocaïne) ou de l'eau stérile (avec ou sans lidocaïne) a généralement été bien tolérée, quoique les solutions aqueuses l'aient mieux été que les solutions salées.

Des injections uniques d'une solution de pipéracilline à 40 % dans un soluté salé ou de l'eau stérile renfermant de la lidocaïne ont été mieux tolérées que des injections de solutions de chlorhydrate de tétracycline à 2,5 %. Au cours d'une autre étude chez le lapin, il est ressorti de la comparaison de l'incidence, du délai d'apparition ou de la longueur des thrombi que l'injection de 0,05 mL d'une solution dosée à 200 mg/mL de pipéracilline dans une veine auriculaire occluse pendant 3 minutes, trois fois par jour pendant trois jours s'était montrée légèrement moins irritante que la carbénicilline ou que l'ampicilline qu'avaient reçu les témoins.

Effets hématologiques

Des concentrations de pipéracilline sodique allant jusqu'à 500 mg/mL n'ont pas provoqué l'hémolyse des érythrocytes *in vitro* chez le lapin; chez l'humain, l'hémolyse des érythrocytes a été observée à des concentrations supérieures à 240 mg/mL. L'ampicilline et la carbénicilline ont provoqué une hémolyse érythrocytaire à des concentrations de 200 mg/mL et plus chez l'humain.

Le temps de saignement est resté le même chez la souris après administration de doses de 250 mg/kg de pipéracilline sodique par voie i.v., mais il s'est trouvé prolongé aux doses de 500 et de 1000 mg/kg. Une prolongation du temps de saignement a été objectivée avec des doses de 1000 mg/kg d'ampicilline et de carbénicilline.

Chez le lapin, la pipéracilline sodique, pas plus que l'ampicilline ou la carbénicilline, n'a eu d'effet délétère sur le temps de prothrombine et sur le temps de thromboplastine partielle *in vitro* aux doses allant de 10^{-5} à 10^{-3} g/mL; tous ces composés ont prolongé ces paramètres à la dose de 10^{-2} g/mL.

L'administration de doses de 0,5 ou de 1,0 g/kg par voie i.v. de ces mêmes composés a eu un effet nul sur le temps de prothrombine, mais a abaissé le temps de thromboplastine partielle.

L'agrégation plaquettaire provoquée par de l'adénosine diphosphate ou du collagène ne s'est pas trouvée altérée par des concentrations de pipéracilline sodique, d'ampicilline ou de carbénicilline allant de 10^{-5} à 10^{-3} g/mL; tous ces composés l'ont inhibé à la concentration de 10^{-2} g/mL.

Réactions immunitaires possibles

Des doses de 1, 5 et 10 mg/0,5 mL de pipéracilline sodique n'ont pas provoqué de sensibilisation cutanée chez le cobaye. Aucun signe d'anaphylaxie n'a été observé chez des cobayes aux doses de 3 à 150 mg/kg. L'injection sous-cutanée de conjugués pipéracilline sodique-protéine à des lapins n'a provoqué qu'une réaction d'Arthus légèrement positive. La réactivité croisée (anaphylaxie passive cutanée) de la pipéracilline sodique et de l'ampicilline ou de la pénicilline G était faible, à preuve, des titres correspondant à 1/8 et à 1/16 de ceux des systèmes antigène-anticorps homologues.

BIBLIOGRAPHIE

1. Adam D, Reichart B and Rothenfusser B. Diffusion of piperacillin into human heart muscle. Current Chemotherapy and Infectious Disease, Proceedings from the 11th ICC and the 19th ICAAC. 1980; 1:307-308.
2. Baier R, Puppel H, Zelder O and Zehner R. The pharmacokinetics of piperacillin - data on serum, bile and urine. 20 th ICAAC, New Orleans; 1980. Programme et résumés (résumé 754).
3. Bouza E, Buzon L, Martinez-Beltran J, Rodrigues M, Moneo I and Burgaleta C. Complications of the treatment of bacterial infections with piperacillin. Current Chemotherapy and Infectious Disease. Proceedings of 11th ICC and 19th ICAAC. 1980;1:300-303.
4. Batra VK, Morrison J.A, Lassetter KC, et al. Piperacillin kinetics. Clinical Pharmacology and Therapeutics 1979; 26-41-53.
5. Bodey GP, Ho DH and Elting L. Survey of Antibiotic Susceptibility among Gram-Negative Bacilli at a Cancer Hospital. American Journal of Medicine 1988; 85 (suppl 1A):49-51.
6. Bruckner O, Trautman M, Martens F. Serum pharmacokinetics of piperacillin in cirrhosis patients. Zeitschrift fur antimikrobielle antineoplastische Chemotherapie 1985; 3:79-83.
7. Chattopadhyay B, Hall I and Curnow SR. Comparative in vitro activity of ticarcillin, piperacillin, azlocillin and mezlocillin. Current Medical Research and Opinion 1983; 8(8):577-580.
8. Cuchural GJ, Tally FP, Jacobus NV, et al. Susceptibility of the Bacteroides fragilis Group in the United States: Analysis by Site of Isolation. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1988; 32(5):717-722.
9. Dickinson GM, Droller DG, Greenman RL and Hoffman TA. Piperacillin therapy for serious infections. 18th ICAAC, Atlanta, 1978. Programme et résumés (résumé 166).
10. Dickinson GM, Droller DG, Greenman RL, et al. Clinical evaluation of piperacillin with observations on penetrability into cerebrospinal fluid. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1981; 20:481-486.
11. Drusano GL, Schimpff SC and Hewitt WL. The Acylampicillins: Mezlocillin, Piperacillin, and Azlocillin. Reviews of Infectious Diseases 1984; 6:13-32.
12. Duprez P, Michaux JL and Wauters G. Febrile episodes in compromised hosts: Results with piperacillin and cefotaxime as part of empiric therapy. 20th ICAAC, New Orleans, 1980. Programme et résumés (résumé 483).

13. European Study Group on Antibiotic Resistance: Susceptibility to Beta-Lactam Antibiotics in Septicemia Isolates from Twenty-Nine European Laboratories. *European Journal of Clinical Microbiology* 1987; 6(5):515-520.
14. Evans M, Wilson P, Leung T and Williams JO. Pharmacokinetics of piperacillin following intravenous administration. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1978; 4:255-261.
15. Evans M, Leung T, Wilson P and Williams J. Pharmacokinetics, of intravenously administered antibiotics: A study of piperacillin, a new semi-synthetic penicillin. *Drugs and Experimental Clinical Research* 1979; 5(2-3)*111-116.
16. Fass RJ and Helsel VL. Comparative In Vitro Activities of Apalcillin and Piperacillin Against Gram- negative Bacilli. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1984; 26(5):660-664.
17. Fernandes CJ, Stevens DA and Ackerman VP. Comparative Antibacterial Activities of New Beta-Lactam Antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa*. *Chemotherapy* 1985; 31:292-296.
18. Francke E, Appel G and Neu H. Pharmacokinetics of intravenous piperacillin in patients undergoing chronic hemodialysis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1979; 16(6):788-791.
19. Francke E, Prince A, Pancoast S and Neu H. Pharmacokinetics of intravenous piperacillin in patients undergoing chronic hemodialysis and in patients with cystic fibrosis. *Current Chemotherapy and Infectious Disease. Proceedings of the 11th ICC and 19th ICAAC*, 1979, 1980; 1:308-310.
20. Fuentes del Toro S, Gomez A, Fuentes del Toro MA, Dasauld MC and Echeverria E. Evaluation of piperacillin sodium in patients with gram-negative infections. 19th ICAAC, Boston, 1979. Programme et résumés (résumé 828).
21. Gentry LO, Jensek JJ and Natelson EA. Effects of sodium piperacillin on coagulation of platelet function in normal human volunteers. 20th ICAAC, New Orleans, 1980. Programme et résumés (résumé 760).
22. Giron JA, Meyers BR, Hirschman SZ, et al. Pharmacokinetics of piperacillin in patients with moderate renal failure and in patients undergoing hemodialysis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1981; 19:279-283.
23. Green L, Dick JD, Goldberger SP, et al. Prolonged elimination of piperacillin in a patient with renal and liver failure. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy* 1985; 19:427-429.

24. Hewitt WL, Murphy W, Winston D and Young L. Comparative efficacy and toxicity of piperacillin/ amikacin versus carbenicillin/amikacin in granulocytopenic patients. 20th ICAAC, New Orleans, 1980. Programme et résumés (résumé 484).
25. Hoffler D, Koeppe P, Jansen R. Piperacillin : pharmacokinetics in patients with normal and impaired renal function in: Siegenthaler W., Bankert K (eds). Proceedings of a Symposium held at the Max-Planck-Institute for Biochemistry, Martinsried-Munich, 24-25 April, 1980; 115-122.
26. Hoiby N, Bremmelgaard A and Schouenborg P. In vitro Activity of Azlocillin, Carbenicillin, Mezlocillin and Piperacillin against *Pseudomonas aeruginosa*. Scandinavian Journal of Infectious Diseases 1981; Suppl. 29:27-30.
27. Lida K, Hirata S, Nakamuta S, et al. Inhibition of cell division of *Escherichia coli* by a new synthetic penicillin, piperacillin. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1978; 14:257-266.
28. Korvick J, Yu VL and Hilf M. Susceptibility of 100 Blood Isolates of *Pseudomonas aeruginosa* to 19 Antipseudomonal Antibiotics: Old and New. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 1987; 7:107-111.
29. Kluge RM and Gainer RB. Clinical effectiveness of piperacillin sodium in serious gram-negative and anaerobic infections. Current Chemotherapy and Infectious Disease. Proceedings of 11th ICC and 19th ICAAC, 1980; 1:290-291.
30. Kwok FW, Welling PG, Bundtzen RW, Madsen PO and Craig WA. Piperacillin pharmacokinetics in patients with varying renal function. 20th ICAAC, New Orleans, 1980. Programme et résumés (résumé 759).
31. Lange H, Baier R, Fleischmann N, et al. Elimination of piperacillin in renal impairment. Current Chemotherapy and Immunotherapy, Proceedings of the 12th International Congress of Chemotherapy, Florence, Italy, 19-24 July 1981. Washington, D.C., American Society for Microbiology, pp. 673-675.
32. Limson BM, Guanlao RF and Depakakibo KZ. Piperacillin in the treatment of bacteremia and bacterial endocarditis. Current Chemotherapy and Infectious Disease, Proceedings of 11th ICC and 19th ICAAC, 1980; 1:297-299.
33. Linglof TO, Cars O and Nordbring F. Piperacillin in the treatment of severe infections: Clinical evaluation and pharmacokinetics in serum, wound fluid and subcutaneous tissues. Current Chemotherapy and Infectious Disease, Proceedings of 11th ICC and 19th ICAAC, 1980; 1:285-287.
34. Lutz FB and Mogabgag WJ. Therapeutic efficacy of piperacillin in serious infections in adults. 18th ICAAC, Atlanta, 1978. Programme et résumés (résumé 303).

35. Marier RL and Sanders CV. Piperacillin vs carbenicillin in the therapy of severe infections. 20th ICAAC, New Orleans, 1980. Programme et résumés (résumé 481).
36. Morrison A Batra VK Pharmacokinetics of piperacillin sodium in man. *Drugs Under Experimental and Clinical Research* 1979; 5:106-110.
37. Morrison JA, Dornbush AG, Sathe SS, et al. Pharmacokinetics of piperacillin sodium in patients with various degrees of impaired renal function. *Drugs Under Experimental and Clinical Research* 1981; Z:415-419.
38. Meyers B, Hirschman S, Strougo L and Srulevitch E. Comparative study of piperacillin, ticarcillin and carbenicillin therapeutics. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1980; 17(4):609-611.
39. Noguchi H, Matsuhashi M and Mitsuhashi S. Comparative studies of penicillin-binding proteins in *Pseudomonas aeruginosa* and *E. coli*. *European Journal of Biochemistry* 1979; 100:41-49.
40. Noguchi H, Matsuhashi M, Nikaido T, et al. Affinities of beta-lactam antibiotics to bind to penicillin-binding protein in *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* in relation to their antibacterial potencies, in: Mutsuhashi S(ed): *Microbial Drug Resistance*, Baltimore, University Park Press, vol. 2,1979; 361-387.
41. Patzer J, Walkiewicz R and Dzierzanowska D. Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from hospitalized children. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1986; 18:45-49.
42. Philippon A. Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to Beta-lactam Antibiotics, *chemotherapie IV*(6).1985; 424-428.
43. Prince AS and Neu HC. Use of piperacillin, a semi-synthetic penicillin in the therapy of acute exacerbations of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. *Journal of Pediatrics* 1980; 9(1):148-151.
44. Prince AS, Pancoast SJ and Neu HC. Efficacy of piperacillin in the therapy of serious infections. *Current Chemotherapy and Infectious Disease, Proceedings of 11th ICC and 19th ICAAC*, 1980; 1:295-296.
45. Sander S, Bergan T and Fossberg E. Piperacillin in the treatment of urinary tract infections. *Chemotherapy (Basel)* 1980; 26:141-144.
46. Santos JI, Wenerstrom G, Saxon BJ and Matsen JM. Use of piperacillin as initial or supplanting therapy in serious bacterial infections. *Current Chemotherapy and Infectious Disease. Proceedings of 11th ICC and 19th ICAAC*, 1980; 1:287-289.

47. Schoutens E, Potvliege and Yourassowsky E. Intramuscular piperacillin sodium in uncomplicated lower urinary tract infections: Evaluation of safety, clinical and bacteriological responses and blood levels. *Current Therapeutic Research* 1979; 26(6):848-855.
48. Shishido H and Matsumoto K. Meningitis due to Haemophilus influenzae type E Biotype 4. *Journal of Clinical Microbiology* 1979; 10(6):926-927.
49. Silbermann M, Heiderdellman H, Kluge D, Reibetanz I and Dashner FD. Concentration of piperacillin and cefotaxime in human muscle and fat tissue. 20th ICAAC, New Orleans, 1980. Programme et résumés (résumé 755).
50. Simon GL, Snyderman DR, Tally FP and Gorbach SL. Clinical trial of piperacillin with acquisition of resistance by Pseudomonas and clinical relapse. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1980; 18(1):167-170.
51. Spicehandler JR, Bernhardt L, Simberkoff MS and Rahal JJ. Mezlocillin and piperacillin: A comparative clinical evaluation. *Current Chemotherapy and Infectious Disease, Proceedings of 11th ICC and 19th ICAAC*, 1980; 1:293-294.
52. Stobberingh EE, Philips JMH, Houben AW and van Boven CPA. A Regional Survey of the Resistance to Beta-Lactam Antibiotics in Clinical Isolates of (Facultative) Aerobic Micro-organisms. *Drugs* 1988; 35 (Suppl. 2):41-44.
53. Thadepalli H, Rao B, White D and Bach V. Clinical evaluation of piperacillin. *Chemotherapy* 1980; 26:377-383.
54. Tjandramaga TB, Mullie A, Verbesselt R, De Schepper PJ and Verbist L. Piperacillin: Human pharmacokinetics after intravenous and intramuscular administration. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1978; 14(6):829-837.
55. Tjandramaga TB, Verbesselt R, De Schepper PJ, Verberckomoes R and Verbist L. Piperacillin elimination kinetics in renal insufficiency. 20th ICAAC, New Orleans, 1980. Programme et résumés (résumé 758).
56. Tunn U and Adam D. Diffusion and pharmacokinetics of piperacillin in prostatic tissue. *Current Chemotherapy and Infectious Disease. Proceedings of the 11th ICC and 19th ICAAC*, 1980; 1:305-306.
57. Tunn U and Adam D. Piperacillin levels in renal tissue in patients. 20th ICAAC, New Orleans, 1980. Programme et résumés (résumé 756).
58. Umana G, Torres H and Prada G. Piperacillin in the treatment of bacterial infections in adults. 20th ICAAC, New Orleans, 1980. Programme et résumés (résumé 480).

59. Van Blerk PJP, Block CS, Yourassowsky E, Schoutens E, Sander S and Bergan T. Efficacy, safety and tolerance of piperacillin sodium in patients with urinary tract infections. *Current Chemotherapy and Infectious Disease, Proceedings of 11th ICC and 19th ICAAC*, 1980; 1:291-293.
60. Viollier AF, Standiford HC, Drusanto GL, et al. Comparative pharmacokinetics and serum bactericidal activity of mezlocillin, ticarcillin, and piperacillin, with and without gentamicin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1985; 15:597-606,
61. Viray-Zarbo L, Del Casal M and Gooding PG. Piperacillin sodium in the clinical treatment of beta-lactamase positive and negative *Neisseria gonorrhoeae*. 20th ICAAC, New Orleans, 1980. Programme et résumés (résumé 482).
62. Wade J, Schimpff S, Newman K, Standiford H, Fortner C, Young V and Wernik P. Piperacillin, moxalactam or ticarcillin plus amikacin: Double blind comparisons of empiric antibiotic therapy for febrile granulocytopenic patients. 20th ICAAC, New Orleans, 1980. Program and Abstracts (Abstract 485).
63. Wessely Jand Fekete F. The treatment of biliary infections. 20th ICAAC, New Orleans, 1980. Programme et résumés (résumé 479).
64. Wilson C, Greenhood G, Remington JS and Vosti KL. Neutropenia after consecutive treatment courses with nafcillin and piperacillin. *Lancet* May 26, 1979; 8126:1150.
65. Winston DJ, Murphy W, Young LS and Hewitt WL. Piperacillin therapy for serious bacterial infections. *American Journal of Medicine* 1980; 69:255-261.
66. Wittmann DH and Schassan HH. Bone levels, tissue fluid and peritoneal fluid measurements following piperacillin administration. 20th ICAAC, New Orleans, 1980. Programme et résumés (résumé 757).
67. Yang S. Piperacillin in patients with serious infections. 20th ICAAC, New Orleans, 1980. Programme et résumés (résumé 478).
68. Kuck NA and Redin GS. *In vitro* and *in vivo* activity of piperacillin, a new broad-spectrum semi-synthetic penicillin. *The Journal of Antibiotics*, XXXI: No. 11, November, 1978.
69. Baier R and Puppel H. *In vitro* studies with piperacillin. Comparison with other beta-lactam antibiotics against enterobacteriaceae and *P. aeruginosa*. *Medizinische Klinik* 1979.
70. Shah PP, Briedis DJ, Robson HG and Conterato JP. *In vitro* activity of piperacillin compared with that of carbenicillin, ticarcillin, ampicillin, cephalothin, and cefamandole against *pseudomonas aeruginosa* and enterobacteriaceae. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* March 1979; 15:No. 3, 345-350.

71. De Schepper PJ, Tjandramaga TB, Gooding PG and Joy VA. Piperacillin - A review of pharmacokinetic and clinical aspects. Italian Congress of Clinical Pharmacology, Taormina (Italy) 1978.
72. Kurtz TO, Winston DJ, Martin WJ, Young LS and Hewitt WIL. Comparative in vitro activity of moxalactam (LY127935), other beta-lactam antibiotics, and aminoglycosides. Current Microbiology 1980; Vol. 4 : 239-243.
73. Kurtz TO, Winston DJ, Bruckner DA, Martin WJ. Comparative in vitro synergistic activity of new beta-lactam antimicrobial agents and amikacin against Pseudomonas aeruginosa, and Serratia marcescens. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1981; 20:No.2, 239-243, August.
74. Reed MD, Bertino A Aronoff SC, Husak MP, Blumer JL and Speck WT. Efficacy and pharmacokinetics of piperacillin in patients with cystic fibrosis. Rainbow Babies and Children's Hospital, Cleveland, Ohio,
75. Sanders WE, Sanders CC. Inducible β - Lactamases: Clinical and Epidemiologic Implications for Use of Newer Cephalosporins. Reviews of Infectious Diseases July-August 1988 Vol. 10 : No. 4, 830-849.
76. NCCLS Approved Standard M7-A: Methods for Dilution, Antimicrobial Susceptibility. Approved Standard, December 1985.
77. NCCLS Approved Standard M2-A3: Performance Standards for Antimicrobial Disc Susceptibility Tests - Third Edition; Approved Standard, December, 1984.

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**^{Pr}Pipéracilline pour injection
(pipéracilline sodique)**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre Pipéracilline pour injection et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur Pipéracilline pour injection sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on Pipéracilline pour injection?

Pipéracilline pour injection est utilisé pour lutter contre les infections.

Les antibiotiques comme Pipéracilline pour injection sont utilisés pour traiter les infections bactériennes seulement. Ils ne sont pas efficaces contre les infections virales comme le rhume.

Comment Pipéracilline pour injection agit-il?

Pipéracilline pour injection est un antibiotique. Il tue les bactéries que d'autres antibiotiques n'arrivent pas à éliminer efficacement. Vous devriez vous sentir mieux dans les 48 à 72 heures après avoir reçu Pipéracilline pour injection.

Quels sont les ingrédients de Pipéracilline pour injection?

Ingrédient médicamenteux : pipéracilline sodique

Ingrédients non médicamenteux : aucun

Sous quelles formes se présente Pipéracilline pour injection?

2 g, 3 g et 4 g de pipéracilline par flacon

Pipéracilline pour injection ne doit pas être utilisé si :

- vous êtes allergique à Pipéracilline pour injection ou à tout ingrédient contenu dans la préparation – voir la section précédente « Quels sont les ingrédients de Pipéracilline pour injection? »;
- vous êtes sensible à certains anesthésiants qui peuvent avoir été utilisés dans la préparation de votre injection.

Pour essayer d'éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de recevoir Pipéracilline pour injection. Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez déjà eu une réaction d'hypersensibilité à d'autres antibiotiques comme les pénicillines ou les céphalosporines;
- vous avez des problèmes de saignement connus;
- vous êtes atteint de fibrose kystique;
- vous croyez que vous pourriez être atteint de syphilis ou de mononucléose (mono);
- vous avez une maladie des reins;
- vous avez une maladie du foie.

Autres mises en garde

- Pipéracilline pour injection peut entraîner des crises convulsives, des tremblements ou des convulsions.
- Pipéracilline pour injection contient du sodium. Aussi est-il possible que les patients qui suivent un régime faible en sel doivent faire l'objet d'une surveillance par analyses sanguines.
- Si vous allaitez, dites-le à votre professionnel de la santé, car Pipéracilline pour injection est excrété dans le lait maternel humain.
- Si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir, prévenez votre professionnel de la santé. On ignore si Pipéracilline pour injection est nocif pour l'enfant à naître.
- Une inflammation des intestins a été signalée à la suite de l'utilisation de tous les antibiotiques, y compris Pipéracilline pour injection.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Pipéracilline pour injection :

- les autres antibiotiques et les aminosides (médicaments employés pour traiter des infections comme la pénicilline, l'ampicilline, l'amoxicilline, le probénécide et la gentamicine);
- les relaxants musculaires (médicaments qui bloquent l'activité des muscles, comme le vécuronium).

Comment prendre Pipéracilline pour injection?

- Bien que vous puissiez vous sentir mieux dès les premiers jours du traitement, il est important d'utiliser Pipéracilline pour injection en suivant les instructions à la lettre.
- L'utilisation abusive ou inappropriée de Pipéracilline pour injection pourrait entraîner la croissance de bactéries qui ne seront pas éliminées par ce médicament (résistance). Cela signifie que Pipéracilline pour injection pourrait ne pas fonctionner pour vous lors d'une utilisation future.
- Ne partagez jamais vos médicaments avec qui que ce soit.

Dose chez l'adulte :

La dose quotidienne maximale recommandée est de 24 g/jour.

Injection dans un muscle : maximum de 2 g par point d'injection

Injection dans une veine : injection lente, pendant une période de 3 à 5 minutes

Injection dans une veine : perfusion de 20 à 40 minutes (perfusion intermittente : de 30 minutes à 2 heures)

La posologie n'a pas été établie chez les enfants de moins de 12 ans.

Surdose

Si vous pensez avoir reçu une trop grande quantité de Pipéracilline pour injection, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Pipéracilline pour injection?

Lorsque vous recevez Pipéracilline pour injection, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- Rougeur, enflure ou ecchymoses au point d'injection
- Caillot sanguin dans une veine
- Fièvre
- Réaction allergique
- Éruption cutanée, rougeur ou démangeaisons sur tout le corps, décoloration de la peau ou d'autres problèmes cutanés
- Diarrhée
- Maux de tête
- Étourdissements
- Fatigue
- Convulsions (avec de fortes doses)

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En visitant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation

Pipéracilline pour injection doit être conservé entre 15 et 30 °C à l'abri de la lumière.
Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur Pipéracilline pour injection :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>), sur le site du fabricant www.pfizer.ca, ou encore, en composant le 1-800-463-6001 (sans frais).

Le présent feuillet a été rédigé par :
Corporation de soins de la santé Hospira
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Dernière révision : 8 mars 2018