

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT  
DESTINÉS AUX PATIENTS

**Pr**PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION

Pipéracilline sodique/tazobactam sodique

Poudre lyophilisée pour injection

Pour administration intraveineuse seulement

2 g/0,25 g; 3 g/0,375g; 4 g/0,5 g par fiole (sous forme de pipéracilline sodique et de tazobactam sodique)

USP

Antibiotique/Inhibiteur de  $\beta$ -lactamases

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
M1B 2K9

Date de révision :  
Le 29 mars 2018

Numéro de contrôle de la présentation : 190322

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
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 ADMINISTRATION.....	15
SURDOSAGE.....	19
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	19
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	22
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	22
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	22
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>24</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	24
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	26
MICROBIOLOGIE .....	31
TOXICOLOGIE.....	36
RÉFÉRENCES.....	40
<b>RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES PATIENTS .....</b>	<b>43</b>

**Pr PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION**  
pipéracilline sodique/tazobactam sodique

USP

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Formes pharmaceutiques / Teneurs</b>	<b>Ingrédients non médicinaux d'importance clinique</b>
Intraveineuse	Poudre lyophilisée pour injection 2,25 g/fiole (2 g de pipéracilline sous forme de pipéracilline sodique, 0,25 g de tazobactam sous forme de tazobactam sodique) 3,375 g/fiole (3 g de pipéracilline sous forme de pipéracilline sodique, 0,375 g de tazobactam sous forme de tazobactam sodique) 4,5 g/fiole (4 g de pipéracilline sous forme de pipéracilline sodique, 0,5 g de tazobactam sous forme de tazobactam sodique)	Bicarbonate de sodium

**INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION (préparation stérile de pipéracilline sodique/tazobactam sodique) est indiqué pour le traitement des patients atteints d'infections bactériennes locales ou générales causées par une souche des microorganismes désignés dans les états pathologiques ci-après, souche en l'occurrence productrice de  $\beta$ -lactamases résistante à la pipéracilline, mais sensible à l'association pipéracilline/tazobactam.

a) **INFECTIONS INTRA-ABDOMINALES**

Appendicite (compiquée par une rupture ou la formation d'abcès) et péritonite causées par une souche d'*Escherichia coli* résistante à la pipéracilline et productrice de  $\beta$ -lactamases ou par des germes appartenant au groupe *Bacteroides fragilis*.

b) **INFECTIONS DE LA PEAU ET DES STRUCTURES CUTANÉES**

Infections de la peau et des structures cutanées compliquées ou non, y compris la cellulite, les abcès cutanés, les infections du pied chez le diabétique et les infections ischémiques aiguës causées par

des souches de *Staphylococcus aureus* productrices de  $\beta$ -lactamases et résistantes à la pipéracilline (souches non résistantes à la méthicilline).

c) **INFECTIONS GYNÉCOLOGIQUES**

Endométrite du postpartum ou maladie inflammatoire pelvienne causées par des souches d'*Escherichia coli* productrices de  $\beta$ -lactamases et résistantes à la pipéracilline.

d) **INFECTIONS DES VOIES RESPIRATOIRES INFÉRIEURES CONTRACTÉES EN MILIEU EXTRAHOSPITALIER**

Pneumonie extrahospitalière (cas modérément graves seulement) causée par des souches de *Hæmophilus influenzae* productrices de  $\beta$ -lactamases et résistantes à la pipéracilline.

e) **PNEUMONIE NOSOCOMIALE**

Pneumonie nosocomiale (cas modérément graves seulement) causée par des souches de *Staphylococcus aureus* productrices de  $\beta$ -lactamases et résistantes à la pipéracilline, et par des souches d'*Acinetobacter baumannii*, *Hæmophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa* sensibles à l'association pipéracilline/tazobactam. (La pneumonie nosocomiale à *P. aeruginosa* doit être traitée en association avec un aminoside) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Afin de réduire le développement de bactéries résistantes au médicament et de maintenir l'efficacité de la PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION et d'autres médicaments antibactériens, la PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION ne doit être utilisée que pour traiter les infections dont il est prouvé ou fortement soupçonné d'être causées par des bactéries susceptibles. Quand les informations sur les cultures et la susceptibilité sont disponibles, elles peuvent être prises en compte pour sélectionner ou modifier le traitement antibactérien. En l'absence de telles données, l'épidémiologie et les profils de susceptibilité locaux peuvent contribuer à la sélection empirique d'une thérapie.

Bien que PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION ne soit indiqué que pour les affections mentionnées ci-dessus, les infections causées par des microorganismes sensibles à la pipéracilline répondent aussi au traitement par PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION, car cette association renferme de la pipéracilline. Le tazobactam contenu dans cette association ne diminue pas l'activité de la pipéracilline contre 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  $\beta$ -lactamases sensibles PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION ne devrait pas nécessiter l'ajout d'un autre antibiotique.

PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION peut être utile comme traitement présomptif précédant l'identification de l'agent pathogène en cause dans les affections où son emploi est indiqué, car il possède une activité bactéricide à large spectre contre les microorganismes aérobies et anaérobies à Gram négatif ou à Gram positif.

En général, on doit effectuer des cultures appropriées avant d'entreprendre le traitement antimicrobien, afin d'isoler et d'identifier les microorganismes en cause et à déterminer leur sensibilité à PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION. Une fois connus les résultats des cultures et des épreuves de sensibilité, le traitement antimicrobien pourra être modifié s'il y a lieu.

### **Personnes âgées (> 65 ans)**

S'il n'est question que de l'âge, les patients de plus de 65 ans ne sont pas davantage exposés au risque d'effets secondaires. Par contre, la posologie devrait être ajustée en présence d'insuffisance rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Insuffisance rénale).

### **Enfants (< 12 ans)**

L'innocuité et l'efficacité de la pipéracilline sodique-tazobactam sodique 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/TAZOBACTAM EN POUDDRE POUR INJECTION (préparation stérile 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 la section FORMES PHARMACEUTIQUES, 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  $\beta$ -lactamases.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Mises en garde et précautions importantes**

- On a signalé des réactions d'hypersensibilité (réaction anaphylactoïde, réaction anaphylactique, choc anaphylactoïde, choc anaphylactique) graves et parfois fatales 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 toute thérapie par la pipéracilline sodique/tazobactam sodique, il faut soigneusement 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 la pipéracilline sodique/tazobactam sodique, 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 de stéroïdes par voie IV. Il faut également dégager les voies aériennes, y compris au moyen de l'intubation, tel qu'il est indiqué.

## **Généralités**

Comme dans le cas des autres pénicillines semi-synthétiques, la pipéracilline a été associée à une augmentation de la fréquence des cas de fièvre et d'éruptions cutanées chez les patients atteints de fibrose kystique.

En raison de son instabilité chimique, PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION ne doit pas être administré par voie intraveineuse avec des solutions **ne contenant que** du bicarbonate de sodium (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration, Reconstitution).

PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION ne doit pas être ajouté à des produits dérivés du sang ni à des hydrolysats d'albumine.

L'emploi de PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE 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 mutagenèse**

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 agents antibactériens, y compris l'association pipéracilline/tazobactam. Les MACD sont de gravité variable pouvant aller d'une diarrhée légère à une colite mortelle. Il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée, ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de mégacôlon toxique ou de perforation du côlon après l'administration d'un agent antibactérien. Des cas de MACD ont été signalés jusqu'à deux mois suivant l'administration des agents antibactériens.

Le traitement par des agents antibactériens peut modifier la flore normale du côlon et favoriser la prolifération de *Clostridium difficile*. *Clostridium difficile* produit des toxines A et B, lesquelles contribuent au développement des MACD. Les MACD sont une cause fréquente de morbidité et de mortalité. Elles peuvent être réfractaires aux traitements antimicrobiens.

En cas de MACD soupçonnées ou confirmées, on doit prendre des mesures thérapeutiques appropriées. Les cas bénins de MACD répondent généralement bien à un simple arrêt du traitement antibactérien qui n'est pas dirigé contre *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés à graves, on doit envisager l'administration de liquides et d'électrolytes, de suppléments protéiniques et d'un traitement avec un agent

antibactérien cliniquement efficace contre *Clostridium difficile*. Lorsque cela est justifié d'un point de vue clinique, on devrait évaluer la nécessité de pratiquer une intervention chirurgicale, laquelle peut être requise chez certains patients gravement atteints (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  $\beta$ -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, on devrait 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 ADMINISTRATION**, Posologie recommandée et ajustement posologique, Insuffisance rénale. Voir aussi Hématologie et Système nerveux ci-dessus).

### **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, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et le syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse) 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 si les lésions s'aggravent.

### **Sensibilité/résistance**

L'émergence possible de microorganismes résistants susceptibles de causer une surinfection est un phénomène qu'il faut garder à l'esprit. Le cas échéant, il faudra prendre les mesures appropriées.

En l'absence d'infections bactériennes prouvées ou fortement soupçonnées, il est improbable que la prescription de la pipéracilline sodique/tazobactam sodique en poudre pour injection apporte des bienfaits au patient, et elle peut induire un risque de développement de bactéries résistantes au médicament.

### **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. 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 PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE 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 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 de ce produit n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans.

**Personnes âgées (> 65 ans) :** S'il n'est question que de l'âge, les patients de plus de 65 ans ne sont pas davantage exposés au risque d'effets secondaires. Par contre, la posologie devrait être ajustée en présence d'insuffisance rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Insuffisance rénale).

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

PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION renferme 103,74 mg (4,51 mEq) de sodium par gramme de pipéracilline contenue dans l'association médicamenteuse. Aux doses habituellement recommandées, les patients ingèrent de 1245 à 1660 mg (54,1 à 72,2 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.

Étant donné que l'association pipéracilline/tazobactam est éliminée en grande partie par les reins, le risque de réactions toxiques pourrait être plus important chez les patients présentant une insuffisance rénale. On doit 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**

PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION renferme en tout 4,51 mEq (103,74 mg) de sodium (Na<sup>+</sup>) 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 PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE 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 PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION et le méthotrexate afin d'éviter l'intoxication médicamenteuse (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Effets indésirables observés dans les 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 que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs*

#### **Essais cliniques (sauf les essais sur le traitement de la pneumonie nosocomiale)**

Dans le cadre des études cliniques, 2621 patients partout dans le monde ont reçu l'association pipéracilline/tazobactam lors d'essais de phase III. Au cours des principaux essais cliniques menés en Amérique du Nord (n = 830), 90 % des effets indésirables signalés étaient passagers et de gravité légère à modérée. Toutefois, 3,2 % des patients traités un peu partout dans le monde ont interrompu le traitement en raison d'effets indésirables, principalement de réactions cutanées (éruptions cutanées et prurit compris) (1,3 %), de réactions touchant l'appareil digestif (diarrhée, nausées et vomissements entre autres) (0,9 %) et de réactions allergiques (0,5 %).

Des réactions indésirables locales ont également été signalées indépendamment de leur lien avec le traitement par l'association pipéracilline/tazobactam, à savoir : phlébite (1,3 %), réaction au point d'injection (0,5 %), douleur (0,2 %), inflammation (0,2 %), thrombophlébite (0,2 %) et œdème (0,1 %).

D'après les résultats obtenus chez les patients des essais menés en Amérique du Nord (n = 1063), les effets indésirables les plus fréquemment observés indépendamment de leur lien avec le traitement par l'association pipéracilline/tazobactam étaient les suivants : diarrhée (11,3 %), céphalées (7,7 %), constipation (7,7 %), nausées (6,9 %), insomnie (6,6 %), éruptions cutanées — de nature maculopapuleuse, bulleuse, urticarienne et eczématoïde entre autres — (4,2 %), vomissements (3,3 %), dyspepsie (3,3 %), prurit (3,1 %), modification des 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 le traitement de la pneumonie nosocomiale**

Dans un essai terminé sur le traitement de la pneumonie nosocomiale, 222 patients ont reçu l'association pipéracilline/tazobactam à raison de 4,5 g toutes les 6 heures en association avec un aminoside et 215 patients ont reçu un agent de comparaison (groupe témoin), également en association avec un aminoside. Dans cet essai, 402 patients ont éprouvé des effets indésirables en cours de traitement, soit 204 (91,9 %) dans le groupe sous pipéracilline/tazobactam et 198 (92,1 %) dans le groupe témoin. Vingt-cinq (11,0 %) des patients du groupe sous pipéracilline/tazobactam et quatorze (6,5 %) patients du groupe témoin ( $p > 0,05$ ) ont interrompu le traitement en raison d'effet indésirable.

Dans cet essai sur l'administration concomitante de l'association pipéracilline sodique-tazobactam sodique et d'un aminoside, les effets indésirables survenus chez plus de 1 % des sujets et ayant été considérés par le chercheur comme étant des effets liés au médicament ont été les suivants : diarrhée (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 %), thrombocytémie (1,4 %), excoriations<sup>1</sup> (1,4 %) et sudation (1,4 %).

### **Effets indésirables peu courants ( $\leq 1$ %) du médicament observés au cours des essais cliniques**

#### **Essais cliniques (sauf les essais sur le traitement de la pneumonie nosocomiale)**

Ci-après figurent, en fonction du système ou de l'appareil touché, d'autres réactions indésirables cliniques générales ayant été signalées chez  $\leq 0,0$  % des patients.

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, acouphène.

Troubles oculaires : photophobie.

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

<sup>1</sup> Codées sous le terme de nécrose cutanée selon COSTART dans le CSR-44881, tableau à l'appui 10-3.

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, 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). Fréquence 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 le traitement de la pneumonie nosocomiale**

Les effets indésirables liés au médicament qui ont été signalés chez  $\leq 1$  % des patients dans l'étude sur le traitement de la pneumonie nosocomiale par l'administration concomitante de l'association pipéracilline/tazobactam et d'un aminoside sont les suivants : acidose, insuffisance rénale aiguë, agitation, augmentation de la phosphatase alcaline, anémie, asthénie, fibrillation auriculaire, douleur thoracique, dépression du SNC, colite, confusion, convulsions, augmentation de la toux, thrombocytopénie, déshydratation, dépression, diplopie, diminution de la concentration plasmatique du médicament, xérostomie, dyspepsie, dysphagie, dyspnée, dysurie, éosinophilie, dermatite fongique, gastrite, glossite, crises de 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, troubles respiratoires, hausse de l'ASAT (SGOT), hausse de l'ALAT (SGPT), bradycardie sinusale, somnolence, stomatite, stupeur, tremblements, tachycardie, extrasystoles ventriculaires et tachycardie ventriculaire

### **Anomalies des résultats hématologiques et biologiques**

Sont mentionnées ci-après diverses modifications des paramètres de laboratoire ayant été signalées sans égard à leur lien avec le médicament dans l'ensemble des études cliniques, y compris celles sur

le traitement de la pneumonie nosocomiale, dans lesquelles une dose plus élevée de pipéracilline et de tazobactam a été utilisée en combinaison avec un aminoside.

Paramètres hématologiques : agranulocytose, pancytopenie, anémie, diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite, thrombocytopenie, augmentation de la numération plaquettaire, éosinophilie, leucopénie, neutropénie. La leucopénie ou la neutropénie associées à l'administration de l'association pipéracilline sodique-tazobactam sodique semble être réversible et est plus fréquemment associée à l'administration prolongée, c'est à-dire  $\geq 21$  jours de traitement. Le traitement a été interrompu chez ces patients; certains d'entre eux présentaient également des symptômes généraux (p. ex. fièvre, frissons).

Paramètres de la coagulation : test de Coombs direct positif, prolongation du temps de Quick, prolongation du temps de céphaline, prolongation du temps de saignement.

Paramètres de la fonction hépatique : augmentation de l'ASAT (SGOT), de l'ALAT (SGPT), de la phosphatase alcaline, de la bilirubine, augmentation de la gamma-glutamyl-transférase.

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

Analyses d'urine : protéinurie, hématurie, pyurie.

D'autres modifications des paramètres biologiques peuvent être observées, notamment des anomalies relatives aux électrolytes (p. ex. augmentation ou diminution du sodium, du potassium ou du calcium), de l'hyperglycémie et une diminution des protéines totales ou de l'albumine. Chez les personnes atteintes de maladie hépatique ou chez celles qui reçoivent un traitement cytotoxique ou des diurétiques, l'association pipéracilline sodique-tazobactam sodique a entraîné de rares cas de diminution des concentrations de potassium sériques à des doses élevées de pipéracilline.

Les effets indésirables suivants ont également été signalés par suite de l'administration de pipéracilline sodique :

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**

Ci-après figurent d'autres effets indésirables signalés un peu partout dans le monde après la commercialisation du produit, survenus dans des circonstances telles que le lien de causalité avec l'association pipéracilline/tazobactam est incertain.

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

Troubles hépatobiliaires : hépatite, ictère cholestatique.

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, syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse), dermatite bulleuse.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions médicament-médicament**

#### Aminosides

Le mélange d'une bêtalactamine et d'un aminoside *in vitro* peut entraîner une inactivation importante de l'aminoside. Quand un traitement concomitant avec un aminoside est indiqué, PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDDRE POUR INJECTION et l'aminoside doivent être administrés séparément. L'amikacine et la gentamicine se sont toutefois avérées compatibles *in vitro* avec l'association pipéracilline sodique-tazobactam sodique dans certains solvants à des concentrations spécifiques pour l'administration par perfusion au moyen d'une tubulure en Y (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique).

L'inactivation des aminosides en présence d'agents de la classe des pénicillines est un fait reconnu. Pareil mélange donnerait lieu, a-t-on postulé, à la formation de complexes pénicilline-aminoside microbiologiquement inactifs, dont la toxicité est inconnue. L'administration séquentielle de l'association pipéracilline/tazobactam 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 de la pipéracilline à des patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse peut entraîner une modification substantielle des concentrations d'aminosides (en particulier s'il s'agit de la tobramycine) et devrait donc faire l'objet d'une surveillance. Étant donné que les aminosides ne sont pas tous aussi sensibles les uns que les autres à l'inactivation par la pipéracilline, le choix d'un aminoside devrait reposer sur cette considération en cas d'administration concomitante avec de la pipéracilline chez ces patients.

#### Probénécide

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

#### Vancomycine

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre l'association pipéracilline/tazobactam et la

vancomycine.

### Héparine

Les paramètres de la coagulation doivent être déterminés plus fréquemment et surveillés régulièrement pendant l'administration simultanée de fortes doses d'héparine, d'anticoagulants oraux ou d'autres médicaments susceptibles d'affecter le système de coagulation sanguine et/ou la fonction 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 pourrait produire le même phénomène en cas d'administration avec le vécuronium. Étant donné que les myorelaxants non dépolarisants possèdent tous un mécanisme d'action semblable, il faut s'attendre à ce que le blocage neuromusculaire produit par n'importe lequel d'entre eux soit prolongé en présence de pipéracilline (voir le dépliant de conditionnement du bromure de vécuronium)

### Méthotrexate

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

S'il faut administrer l'association pipéracilline/tazobactam en concomitance avec un autre antibiotique, les deux agents doivent être administrés chacun séparément et non pas mélangés dans la même solution.

### **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 peut entraîner des résultats faussement positifs lorsqu'on détermine la glycosurie par une méthode basée sur la réduction du cuivre (CLINITEST<sup>MD\*</sup>). On recommande donc d'utiliser un test enzymatique à la glucose-oxydase (p. ex. DIASTIX<sup>MD\*</sup> ou TES-TAPE<sup>MD\*\*</sup>)<sup>2</sup>.

Des résultats positifs du dosage immuno-enzymatique (DIE) Platelia pour *Aspergillus* de Bio-Rad Laboratories ont été signalés chez des patients sous pipéracilline/tazobactam injectable, patients qui, *a posteriori*, se sont avérés exempts d'infection à *Aspergillus*. Des réactions croisées entre certains polysaccharides et polyfuranoses ne provenant pas d'*Aspergillus* et le DIE Platelia pour *Aspergillus* de Bio-Rad Laboratories ont été rapportées. Par conséquent, en cas de positivité, les résultats du test doivent

---

<sup>2</sup> CLINITEST<sup>MD</sup> et DIASTIX<sup>MD</sup> sont des marques déposées de la division Ames, Laboratoires Miles Inc.

\*\* TES-TAPE<sup>MD</sup> est une marque déposée d'Eli Lilly.

être interprétés avec prudence chez les patients recevant un traitement combiné pipéracilline/tazobactam, puis confirmés par une autre méthode diagnostique.

### **Effets du médicament sur le style de vie**

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

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

Chez les adultes, la dose quotidienne totale habituelle de PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION est de 3,375 g (3 g de pipéracilline sodique et 0,375 g de tazobactam sodique) toutes les 6 heures, pour un total de 13,5 g (12 g de pipéracilline sodique et 1,5 g de tazobactam sodique).

D'après les données d'essais cliniques dans le traitement des infections intra-abdominales, l'administration de 4,5 g de pipéracilline/tazobactam (4 g de pipéracilline sodique et 0,5 g de tazobactam sodique) toutes les 8 heures donne des résultats efficaces.

### **Pneumonie nosocomiale**

Dans le traitement présomptif de la pneumonie nosocomiale, la posologie initiale de PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION est de 4,5 g (4 g de pipéracilline sodique et 0,5 g de tazobactam sodique) toutes les six heures, en association avec un aminoside, pour une dose totale de 18 g (16 g de pipéracilline sodique et 2 g de tazobactam sodique). Si *Pseudomonas aeruginosa* est isolé, l'aminoside doit continuer à faire partie du traitement. Sinon, le médecin traitant peut décider d'en cesser l'administration s'il le juge approprié

Puisque les bêtalactamines entraînent l'inactivation *in vitro* des aminosides, PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION et l'aminoside devraient être reconstitués, dilués et administrés séparément lorsqu'un traitement concomitant avec un aminoside est indiqué (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Aminosides).

Si un traitement concomitant est indiqué, PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION et l'aminoside devraient être administrés séparément.

**PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION n'est pas compatible avec la tobramycine administrée simultanément à l'aide d'une tubulure en Y. On n'a pas établi la compatibilité de PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION avec d'autres aminosides. PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION ne doit pas être administré simultanément avec l'amikacine ou la gentamicine à l'aide d'une tubulure en Y. De plus, la solution de lactate de Ringer n'est pas compatible avec PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION (voir Interactions médicamenteuses).**

### **Insuffisance rénale**

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, la dose intraveineuse de pipéracilline/tazobactam doit être ajustée en fonction de la gravité de l'atteinte. Chez les patients atteints de pneumonie nosocomiale recevant un traitement concomitant par un aminoside, la posologie de l'aminoside doit être ajustée selon

les recommandations propres au produit utilisé. Le tableau ci-après présente la dose quotidienne de PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION recommandée chez les insuffisants rénaux.

**Dose de PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION recommandée  
chez les patients dont la fonction rénale est normale et chez les patients présentant une  
insuffisance rénale  
(exprimée en grammes de pipéracilline/tazobactam)**

<b>Fonction rénale (clairance de la créatinine [mL/min])</b>	<b>Toutes les indications sauf la pneumonie nosocomiale</b>	<b>Pneumonie nosocomiale</b>
> 40 mL/min	3,375 g q6h	4,5 g q6h
20 – 40* mL/min	2,25 g q6h	3,375 g q6h
< 20* mL/min	2,25 g q8h	2,25 g q6h
Hémodialyse**	2,25 g q12h	2,25 g q8h
DPCA	2,25 g q12h	2,25 g q8h

\* Clairance de la créatinine chez les patients qui ne sont pas sous hémodialyse

\*\* Les jours d'hémodialyse, administrer 0,75 g après chaque séance.

\*\*\* DPCA = dialyse péritonéale continue ambulatoire

Chez les patients sous hémodialyse, la dose maximale de l'association pipéracilline/tazobactam est de 2,25 g (2 g de pipéracilline sodique et 0,25 g de tazobactam sodique) toutes les huit heures pour la pneumonie nosocomiale, et de 2,25 g (2 g de pipéracilline sodique et 0,25 g de tazobactam sodique) toutes les douze heures dans tous les autres cas. De plus, étant donné que l'hémodialyse élimine de 30 % à 40 % de la dose de PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION en 4 heures, une dose additionnelle de 0,75 g (0,67 g de pipéracilline sodique et 0,08 g de tazobactam sodique) doit être administrée après chaque séance. La mesure des taux sériques de l'association pipéracilline/tazobactam peut aider à mieux ajuster la posologie en présence d'insuffisance rénale.

Étant donné qu'aucune étude clinique sur l'association pipéracilline/tazobactam n'a été menée chez des insuffisants rénaux, l'ajustement posologique est basé sur les données pharmacocinétiques.

### **Durée du traitement**

Le traitement par PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION dure habituellement sept à dix jours. Toutefois, dans le cas de la pneumonie nosocomiale, on recommande une cure de 7 à 14 jours. Dans tous les cas, la durée du traitement doit être déterminée en fonction de la gravité de l'infection et de l'évolution de l'état du patient sur les plans clinique et bactériologique.

### **Administration**

PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION doit être administré par perfusion intraveineuse sur une période de 30 minutes (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

### **Reconstitution**

Reconstituer PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION dans au moins 5 mL d'un solvant approprié par gramme de pipéracilline. Utiliser l'un des solvants qui figurent dans la liste ci-dessous. Imprimer un mouvement de rotation à la fiole jusqu'à dissolution du contenu. Diluer ensuite la solution reconstituée dans un solvant approprié jusqu'à obtention du volume final désiré.

### Reconstitution

Format de la fiole (pipéracilline/tazobactam)	Volume de solvant à ajouter	Volume approximatif 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)
4,50 g (4 g/0,50g)	20 mL	23,15 mL	0,194 g/mL (0,172 g/mL/0,022 g/mL)

<b>Reconstituer</b> PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION avec 5 mL d'un <i>solvant compatible</i> par gramme de pipéracilline (voir la liste ci-dessous)	<b>Diluer</b> la solution de PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION reconstituée avec 50 à 150 mL de l'une des <i>solutions compatibles pour administration intraveineuse</i> ci-dessous.
Chlorure de sodium injectable à 0,9 % Eau stérile pour injection Dextrose injectable à 5 %	Chlorure de sodium injectable à 0,9 % Eau stérile pour injection* Dextrose injectable à 5 %  * Le volume maximal recommandé d'eau stérile pour injection est de 50 mL par dose.
Chlorure de sodium injectable bactériostatique (avec alcool benzylique) Eau bactériostatique pour injection (avec alcool benzylique)	Chlorure de sodium injectable à 0,9 %

**Perfusion intraveineuse intermittente** – Reconstituer en suivant les instructions décrites précédemment, en utilisant 5 mL d'un solvant recommandé par gramme de pipéracilline, puis diluer ensuite la solution reconstituée jusqu'au volume désiré (au moins 50 mL). Cette solution diluée doit être utilisée extemporanément. Administrer par perfusion sur un période d'au moins 30 minutes. Durant la perfusion, il est préférable d'interrompre l'administration de la solution de perfusion primaire.

### **Stabilité de PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION après reconstitution**

Une fois reconstitué dans un solvant approprié, PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION est stable dans les récipients en verre ou en plastique (seringues en plastique, sacs et tubulures de perfusion IV).

Les études sur la stabilité de PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION en fioles de verre montrent que la solution demeure chimiquement stable (puissance, pH de la solution reconstituée, apparence, description et limpidité) pendant 24 heures à température ambiante et pendant 48 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Jeter toute portion inutilisée après 24 heures de conservation à température ambiante ou après 48 heures au réfrigérateur.

**EN RAISON DU RISQUE DE CONTAMINATION MICROBIENNE, ON RECOMMANDE HABITUELLEMENT D'UTILISER LES SOLUTIONS INTRAVEINEUSES DANS UN DÉLAI MAXIMUM DE 24 HEURES LORSQU'ELLES SONT CONSERVÉES À TEMPÉRATURE AMBIANTE, ET DE 72 HEURES SI ELLES SONT RÉFRIGÉRÉES (2 °C à 8 °C).**

Les études sur la stabilité de PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION en sacs de polyoléfine pour perfusion IV montrent que la solution demeure chimiquement stable (puissance, apparence, description et limpidité) pendant 24 heures à température ambiante et pendant 72 heures au réfrigérateur. La stabilité et la compatibilité de PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION en sacs de PVC pour perfusion IV n'ont pas été établies. PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION ne contient aucun agent de conservation. On doit respecter les techniques aseptiques appropriées.

Comme dans le cas de tous les produits pour usage parentéral, l'administration d'une solution intraveineuse exige qu'on en vérifie la limpidité et qu'on s'assure, si la solution et le contenant le permettent, de l'absence de particules ou de précipité, de même que de changement de couleur ou de fuite avant de procéder. Toute solution trouble ou contenant des particules ou un précipité doit être considérée comme inutilisable, de même que celles qui ont changé de couleur ou qui fuient. Jeter toute portion inutilisée.

### **Incompatibilités**

Ce produit ne doit pas être ajouté à des produits dérivés du sang ou à des hydrolysats d'albumine.

En raison de son instabilité chimique, PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION ne doit pas être administré par voie intraveineuse avec des solutions ne contenant que du bicarbonate de sodium. On peut cependant l'utiliser avec des mélanges pour l'administration intraveineuse contenant d'autres ingrédients en plus du bicarbonate de sodium, jusqu'à 24 heures à la température ambiante et 48 heures sous réfrigération.

Les solutions de PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION contenant des hydrolysats de protéines ou des acides aminés doivent être utilisées dans les 12 heures si elles sont conservées à la température ambiante, et en moins de 24 heures si elles sont réfrigérées.

PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments dans une seringue ou un flacon pour perfusion, car sa compatibilité n'a pas été établie.

## SURDOSAGE

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer immédiatement avec le centre antipoison de sa région.

Des cas de surdosage ont été signalés après la commercialisation de l'association pipéracilline/tazobactam. La majorité des réactions éprouvées dans ces cas, y compris les nausées, les vomissements et la diarrhée, ont également été signalées aux doses habituelles recommandées. Les patients peuvent éprouver une excitabilité neuromusculaire ou des convulsions en cas d'administration intraveineuse de doses plus élevées que celles qui sont recommandées (en particulier en présence d'insuffisance rénale).

En cas de surdosage, on doit administrer un traitement symptomatique de soutien qui convient aux signes cliniques présentés par le patient.

Bien qu'on ne connaisse pas d'antidote spécifique, l'hémodialyse peut être utilisée pour réduire la concentration sérique de tazobactam ou de pipéracilline en cas de taux excessifs. Comme dans le cas des autres pénicillines, l'administration intraveineuse 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 un traitement d'appoint, comprenant l'administration d'anticonvulsivants (p. ex. diazépam ou barbituriques).

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION (préparation stérile de pipéracilline sodique-tazobactam sodique) est une association antibactérienne injectable composée d'un antibiotique semi-synthétique, la pipéracilline sodique, et d'un inhibiteur de  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -lactamases à médiation chromosomique.

### Pharmacocinétique

**Absorption :** Les pics plasmatiques de tazobactam et de pipéracilline sont atteints dès la fin de la perfusion intraveineuse de pipéracilline/tazobactam. Les taux plasmatiques de pipéracilline, après une perfusion de 30 minutes de pipéracilline/tazobactam, sont similaires à ceux obtenus après administration de doses uniques équivalentes de pipéracilline. Après des doses (pipéracilline/tazobactam) de 2 g/0,25 g, de 3 g/0,375 g et de 4 g/0,5 g, les pics plasmatiques moyens sont respectivement d'environ 134, 242 et 298 mcg/mL. Les pics plasmatiques moyens correspondants de tazobactam sont de 15, 24 et 34 mcg/mL.

Après des perfusions IV de 30 minutes de 3 g/0,375 g (pipéracilline/tazobactam) toutes les 6 heures, les taux plasmatiques à l'état d'équilibre de pipéracilline et de tazobactam sont semblables à ceux obtenus 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/tazobactam toutes les 6 heures. Les **tableaux 1A** et **1B** indiquent respectivement les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre après des perfusions de 30 minutes de pipéracilline/tazobactam toutes les 6 heures.

### TABLEAUX 1 (A et B)

#### Concentrations plasmatiques moyennes à l'état d'équilibre chez des adultes après perfusion intraveineuse de 30 minutes de l'association pipéracilline/tazobactam toutes les 6 heures

##### A) TAZOBACTAM

Dose *	CONCENTRATIONS PLASMATIQUES (mcg/mL)						ASC (mcg•h/mL)
	30 min	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	ASC <sub>0-6</sub>
<b>2 g/0,25 g</b>	14,8 (14)	7,2 (22)	2,6 (30)	1,1 (35)	0,7 (6) <sup>b</sup>	< 0,5	16,0 (21)
<b>3 g/0,375 g</b>	24,2 (14)	10,7 (7)	4,0 (18)	1,4 (21)	0,7 (16) <sup>a</sup>	< 0,5	25,0 (8)
<b>4 g/0,5 g</b>	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*	CONCENTRATIONS PLASMATIQUES (mcg/mL)						ASC (mcg·h/mL)
	30 min	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	ASC <sub>0-6</sub>
<b>2 g/0,25 g</b>	134 (14)	57 (14)	17,1 (23)	5,2 (32)	2,5 (35)	0,9 (14) <sup>a</sup>	131 (14)
<b>3 g/0,375 g</b>	242 (12)	106 (8)	34,6 (20)	11,5 (19)	5,1 (22)	1,0 (10)	242 (10)
<b>4 g/0,5 g</b>	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 3,75 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 variaient de 0,7 à 1,2 heure et étaient 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 et antibactérienne.

**Élimination :** Le tazobactam et la pipéracilline sont éliminés par les reins via la filtration glomérulaire et la 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 PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDDRE POUR INJECTION en cas de cirrhose hépatique.

**Insuffisance rénale :** En présence d'insuffisance rénale, après une dose unique, plus la clairance de la

créatinine diminue, plus les demi-vies du tazobactam et de la pipéracilline s'allongent. Si la clairance de la créatinine est inférieure à 20 mL/min, la demi-vie du tazobactam est 4 fois plus élevée, et celle de la pipéracilline, 2 fois plus élevée, comparativement à un sujet normorénal. On recommande d'adapter la posologie de PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 40 mL/min chez un patient recevant la dose quotidienne recommandée de PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION (voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Insuffisance rénale).

L'hémodialyse élimine 30 à 40 % de la dose administrée de l'association pipéracilline/tazobactam et, en plus, 5 % de la dose de tazobactam sous forme de son métabolite. La dialyse péritonéale élimine environ 6 % de la dose de pipéracilline et 21 % de celle de tazobactam, dont jusqu'à 16 % de cette dernière sous forme de son métabolite. Consulter la section POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Insuffisance rénale pour les recommandations concernant le patient hémodialysé.

## **CONSERVATION ET STABILITÉ**

Les fioles de PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION doivent être conservées entre 15 °C et 30 °C (59 °F à 86 °F).

Fioles à dose unique. Jeter toute portion inutilisée.

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Aucune.

## **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **Composition**

Chaque fiole de 2,25 grammes de PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION fournit du tazobactam sodique équivalant à 0,25 gramme de tazobactam et de la pipéracilline sodique équivalant à 2 grammes de pipéracilline. Le produit contient également 380,2 mg de bicarbonate de sodium. Chaque fiole contient 9,02 mÉq (207,47 mg) de sodium.

Chaque fiole de 3,375 grammes de PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION fournit du tazobactam sodique équivalant à 0,375 gramme de tazobactam et de la pipéracilline sodique équivalant à 3 grammes de pipéracilline. Le produit contient également 570,2 mg de bicarbonate de sodium. Chaque fiole contient 13,55 mÉq (311,73 mg) de sodium.

Chaque fiole de 4,5 grammes de PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION fournit du tazobactam sodique équivalant à 0,5 gramme de tazobactam et de la pipéracilline sodique équivalant à 4 grammes de pipéracilline. Le produit contient également 760,4 mg de bicarbonate de sodium. Chaque fiole contient 18,04 mÉq (414,95 mg) de sodium.

### **Présentation des formes pharmaceutiques**

PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION (préparation stérile de pipéracilline

sodique-tazobactam sodique) est offert en fioles de verre dans les formats suivants :

Fiole de 2,25 g : Contient de la pipéracilline sodique équivalent à 2 grammes de pipéracilline et du tazobactam sodique équivalent à 0,25 gramme de tazobactam. Boîte de 10 fioles de 2,25 g.

Fiole de 3,375 g : Contient de la pipéracilline sodique équivalent à 3 grammes de pipéracilline et du tazobactam sodique équivalent à 0,375 gramme de tazobactam. Boîte de 10 fioles de 3,375 g.

Fiole de 4,5 g : Contient de la pipéracilline sodique équivalent à 4 grammes de pipéracilline et du tazobactam sodique équivalent à 0,5 gramme de tazobactam. Boîte de 10 fioles de 4,5 g.

Le bouchon utilisé pour PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION est exempt de latex.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

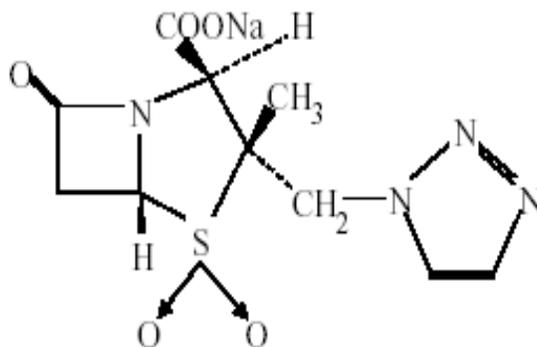
### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : tazobactam sodique

Dénomination chimique : (2*S*, 3*S*, 5*R*)-3-Méthyl-7-oxo-3-(1*H*-1,2,3,-triazol-1-ylméthyl)-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate 4,4-dioxyde sodique

Formule développée : tazobactam sodique



Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{10}H_{11}N_4NaO_5S$  322,29 g/mol

Propriétés physicochimiques :

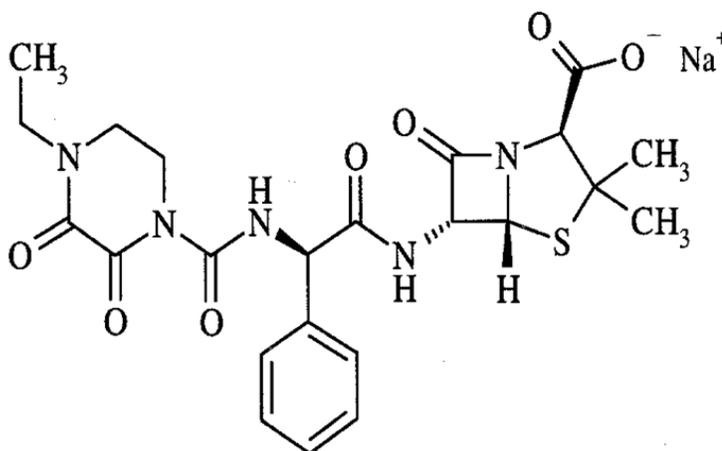
Le tazobactam se présente sous forme de poudre cristalline blanche à jaune pâle dont la solubilité aqueuse est de 5,5 mg/mL. Le pH d'une solution aqueuse de cette concentration est de 1,9. La solubilité du sel sodique est d'au moins 500 mg/mL. Le point de fusion de la molécule est indéterminé, car le produit se décompose au-dessus de 176 °C.

## Substance médicamenteuse

Dénomination commune : pipéracilline sodique

Dénomination chimique : (2*S*,5*R*,6)-6-[(*l*)-2-(4-Éthyl-2,3-dioxo-1-pipérazine-carboxyamido)-2-phénylacétamido]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]-heptane-2-carboxylate sodique

Formule développée : pipéracilline sodique



Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{23}H_{26}N_5NaO_7S$  539,5

Propriétés physicochimiques :

La pipéracilline monohydratée se présente sous forme de poudre cristalline blanche à blanc cassé. La solubilité aqueuse de son sel sodique est de 1 g/1,4 mL et le pH d'une solution à 25 % p/v se situe entre 5,5 et 7,0. Le point de fusion de la pipéracilline sodique se situe entre 183 °C à 185 °C, température à laquelle elle se décompose.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

### **Pharmacologie 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 le métabolisme 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 taux 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 taux plasmatiques de M-1 après injection intraveineuse de doses uniques de 25, 150 et 400 mg/kg de M-1 étaient proportionnels 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 entre 20 et 50 % des taux plasmatiques; quant aux taux chez le fœtus, ils atteignaient environ 3 % des taux 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  $\beta$ -lactamines associées à des inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases. Les résultats des études précliniques appuient l'utilisation de l'association pipéracilline/tazobactam chez les patients atteints d'une maladie infectieuse.

### **Pharmacologie chez l'humain**

### **Biodisponibilité**

On a administré, à 12 volontaires sains de sexe masculin, une seule injection IM 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 respectivement des pics plasmatiques de 125 mcg/mL et de 15,6 mcg/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 stationnaire ( $V_{es}$ ) 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  $V_{es}$  du tazobactam d'environ 16 %. Après une perfusion de 4 g pendant 30 minutes, le  $V_{es}$  de la pipéracilline (variant de 12 à 17 L) n'était pas modifié par le tazobactam. Dans les études utilisant le tazobactam radio-marqué, les rapports taux sanguins/taux plasmatiques de la radioactivité étaient d'environ 0,5 à 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 IV 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 mcg/g dans les poumons, la muqueuse intestinale, la vésicule biliaire et l'appendice jusqu'à 2,5 heures après 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 mcg/g et à 3,7 mcg/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 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 mcg/g et à 7,7 mcg/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 1045 mcg/mL et de 1,3 à 42,9 mcg/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 la bulle de succion étaient respectivement de 77,2 et de 11,3 mcg/mL. L'ASC du liquide de bulle de succion 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 atteignaient 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 de l'association pipéracilline/tazobactam 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 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 et 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 IV de 3 g de pipéracilline et de 0,377 g de tazobactam marqué au <sup>14</sup>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 pour injection 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 pipéracilline/tazobactam étaient généralement supérieures à 1500 mcg/mL durant l'intervalle d'administration, après perfusion IV 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 mcg/mL durant l'intervalle d'administration, après une perfusion IV de 3 g de pipéracilline et 0,375 g de tazobactam pendant 30 minutes.

Après une perfusion IV 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 IV de 3 g de pipéracilline et de 0,377 g de tazobactam marqué au  $^{14}\text{C}$  (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 ralentir l'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 ( $\text{Cl}_{\text{cr}}$ ) décroissaient de  $> 90$  à  $< 20$  mL/min, les pics plasmatiques de la pipéracilline et du tazobactam augmentaient tous deux d'environ 30 %, et la  $C_{\text{max}}$  moyenne du métabolite M-1 était 4 fois plus élevée. 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  $\text{Cl}_{\text{cr}}$  est inférieure à 40 mL/min.

#### TABLEAUX 2 (A et B)

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

##### A) TAZOBACTAM

Clairance de la créatinine	Temps (heures)								
	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 (heures)								
	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 taux plasmatiques atteints 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 ADMINISTRATION**.

Les profils 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 taux plasmatiques prévus à l'état stationnaire 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 taux 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 profils 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  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -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 à la section **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*

*Haemophilus influenzae* (exception faite des isolats non producteurs de  $\beta$ -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*<sup>†</sup>

*Streptococcus pneumoniae*<sup>†</sup> (isolats sensibles à la pénicilline seulement)

*Streptococcus pyogenes*<sup>†</sup>

Streptocoques du groupe viridans<sup>†</sup>

#### **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*

#### **Microorganismes anaérobies à Gram positif**

*Clostridium perfringens*

#### **Microorganismes anaérobies à Gram négatif**

*Bacteroides distasonis*  
*Prevotella melaninogenica*

† Ces bactéries n'étant pas productrices de  $\beta$ -lactamases, elles sont sensibles à la pipéracilline seule.

### 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 extra-hospitalières. 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<sup>23,24</sup>. Les valeurs de la CMI doivent être déterminées au moyen de dilutions en série de pipéracilline associée à une concentration fixe de 4  $\mu\text{g/mL}$  de tazobactam. Quant aux bactéries anaérobies, la sensibilité à l'association pipéracilline/tazobactam peut être déterminée par la méthode de dilution en gélose de référence<sup>25</sup>. 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<sup>23,26</sup> exige l'emploi de concentrations d'inoculum normalisées. Avec ce procédé, on utilise des disques de papier imprégnés de 100  $\mu\text{g}$  de pipéracilline et de 10  $\mu\text{g}$  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 PIPÉRACILLIN-TAZOBACTAM**

Pathogène	Concentrations minimales inhibitrices (CMI) en mg/L de pipéracilline <sup>a</sup>			Diffusion <sup>b</sup> en gélose (diamètres de la zone d’inhibition en mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Enterobacteriaceae</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> <sup>c</sup>	≤ 1	-	≥ 2	≥ 21	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 8	-	≥ 16	≥ 18	-	≤ 17
Groupe <i>Bacteroides fragilis</i> <sup>d</sup>	≤ 32	64	≥ 128	-	-	-

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

<sup>a</sup> Les concentrations minimales inhibitrices sont déterminées à l’aide d’une concentration fixe de 4 mg/L de tazobactam.

<sup>b</sup> Les critères d’interprétation sont établis au moyen de disques imprégnés de 100 mcg de pipéracilline et de 10 mcg de tazobactam.

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

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

Un résultat « sensible » indique que le pathogène sera probablement inhibé par les concentrations sanguines de l’antibiotique habituellement atteintes. Un rapport établissant un état « intermédiaire » 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 » 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<sup>23,24,25,26</sup>. En principe, la pipéracilline/tazobactam en poudre lyophilisée standard devrait fournir l’intervalle des valeurs énumérées 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 (diamètres 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>Haemophilus influenzae</i> <sup>a</sup> ATCC 49247	0,06 – 0,5	33 – 38
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,25 – 2	–
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	–	27 – 36
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	0,12 – 0,5 <sup>b</sup>	–
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	4 – 16 <sup>b</sup>	–

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

<sup>b</sup> Dilution en gélose seulement.

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë**

Chez des souris (10 de chaque sexe) ayant reçu des doses IV 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 IV 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 IV 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 IV 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 IV 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 2000/275 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 IV, 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 IP de 4000/1000 mg/kg de l'association pipéracilline/tazobactam. Des rats mâles ayant reçu cette dose IP 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 IV 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 IP 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 IV de 2600:330 mg/kg de l'association pipéracilline/tazobactam ont provoqué un ptialisme, 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 IV 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 du chimisme sérique (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 IV 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  $\beta$ -lactamases. Des études de 5 jours, de un 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/jour 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/jour pendant 5 jours, ainsi qu'à des doses égales ou supérieures à 40 mg/kg/jour pendant 1 et 3 mois, ou égales ou supérieures à 80 mg/kg/jour 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 antimicrobiens 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 mcg/boîte de Petri étaient négatifs. Le test de la synthèse non programmée de l'ADN à des concentrations allant jusqu'à 5689/711 mcg/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 mcg/mL) était négatif. Un test de transformation de cellules de mammifères (BALB/c-3T3) était négatif à des concentrations allant jusqu'à 8/1 mcg/mL. *In vivo*, l'association pipéracilline/tazobactam n'a pas induit d'aberrations chromosomiques chez des rats ayant reçu une dose IV 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 ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ).

## **Pipéracilline**

Les résultats de tests microbiens de mutagenèse à des concentrations allant jusqu'à 50 mcg/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 mcg/disque. Le test de la synthèse non programmée de l'ADN a donné des résultats négatifs à des concentrations allant jusqu'à 10000 mcg/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 mcg/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 mcg/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 IV allant jusqu'à 2000 mg/kg/jour ou chez le rat à des doses IV allant jusqu'à 1500 mg/kg/jour. Ces doses sont 6 (souris) et 4 (rats) 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 ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ), ou similaire à celle-ci (rats). Dans un autre test *in vivo*, il n'y a eu aucun effet léthal dominant chez des rats ayant reçu des doses IV allant jusqu'à 2000 mg/kg/jour de pipéracilline, dose similaire à la dose chez l'humain en fonction de la surface corporelle. Chez des souris ayant reçu des doses IV de pipéracilline allant jusqu'à 2000 mg/kg/jour, doses moitié moins élevées que la dose chez l'humain en fonction de la surface corporelle ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ), 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 IV allant jusqu'à 2000 mg/kg/jour 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 mcg/boîte de Petri étaient négatifs. Le test de la synthèse non programmée de l'ADN à des concentrations allant jusqu'à 2000 mcg/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 mcg/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 mcg/mL. Un test de transformation de cellules (BALB/c-3T3) à des concentrations allant jusqu'à 900 mcg/mL était négatif. Un test cytogénétique *in vitro* (cellules de poumon de hamster chinois) était négatif à des concentrations allant jusqu'à 3000 mcg/mL. *In vivo*, le tazobactam n'a induit aucune aberration chromosomique chez des rats ayant reçu des doses IV allant jusqu'à 5000 mg/kg, quantités 23 fois plus élevées que la dose chez l'humain en fonction de la surface corporelle ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ).

## **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 fœtus 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 morts-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, D.J., 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., Tjandramaga 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*. CLSI document M100-S23. Clinical and Laboratory Standards Institute. Wayne, PA 2013.
24. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard – Ninth Edition*. CLSI document M07-A9. 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*. CLSI document M11-A8. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA 2012.

26. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard – Eleventh Edition*. CLSI document M02-A11. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA 2012.
  
27. Monographie de <sup>Pr</sup>PIPÉRACILLINE SODIQUE/TAZOBACTAM SODIQUE POUDRE POUR INJECTION de Sandoz Canada inc., date de révision : 13 juillet 2017, numéro de contrôle de la présentation : 203127.

**VEUILLEZ LIRE LES RENSEIGNEMENTS CI-APRÈS, AFIN DE SAVOIR COMMENT  
UTILISER CE MÉDICAMENT DE MANIÈRE EFFICACE ET SANS DANGER**

**RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES PATIENTS**

**Pr<sub>Pr</sub>PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION**  
Pipéracilline sodique/tazobactam sodique

USP

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION.

**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 PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION, l'administration de ce médicament doit être interrompue et vous devez consulter immédiatement un médecin.**

**À quoi PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION sert-elle?**

PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION est utilisée par les médecins pour traiter des infections bactériennes :

- de l'appendice et de la membrane de l'abdomen (péritoine)
- de la peau
- de l'appareil reproducteur féminin
- des poumons et des voies respiratoires inférieures qui sont acquis dans la collectivité ou en milieu hospitalier

Les médicaments antibactériens tels que PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION traitent seulement les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales. Même s'il se peut que vous vous sentiez mieux au début du traitement, PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION doit être utilisée exactement selon les instructions. Une mauvaise utilisation ou une surconsommation de PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION pourrait conduire à la croissance de bactéries qui ne pourront pas être tuées par PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION (résistance). Cela signifie que PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION pourrait ne plus fonctionner pour vous à l'avenir.

### **Comment PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION agit-elle?**

Ce produit est un antibiotique injectable contenant de la pipéracilline sodique et du tazobactam sodique. Les deux ingrédients agissent ensemble pour tuer les bactéries et pour réduire l'infection.

### **Quels sont les ingrédients de PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION?**

Ingrédients médicinaux : pipéracilline sodique et tazobactam sodique.

Ingrédients non médicinaux : bicarbonate de sodium.

### **Formes pharmaceutiques de PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION :**

La poudre lyophilisée pour injection est offerte en fioles de :

- 2,25 g (2 g pipéracilline sodique / 0,25 g tazobactam sodique)
- 3,375 g (3 g pipéracilline sodique / 0,375 g tazobactam sodique)
- 4,5 g (4 g pipéracilline sodique / 0,5 g tazobactam sodique)
- 13,5 g (12 g pipéracilline sodique / 1,5 g tazobactam sodique)

### **Ne prenez pas PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION si :**

- vous êtes allergique à l'un ou l'autre des ingrédients du médicament;
- vous êtes allergique à la pénicilline, aux céphalosporines ou aux inhibiteurs de bêta-lactamases.

**Pour éviter d'avoir des effets secondaires et vous assurer de bien utiliser ce médicament, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION. Informez-le de tous vos troubles ou problèmes de santé, et plus particulièrement des circonstances ci-dessous :**

- vous êtes allergique à la PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION, à la pénicilline, aux céphalosporines ou aux inhibiteurs de bêta-lactamases;
- vous souffrez de fibrose kystique;
- vous avez des antécédents de diarrhée ou de problèmes d'intestins en raison d'un antibiotique;
- vous avez des problèmes de rein, de foie ou de vésicule biliaire;
- vous avez des problèmes de saignement;
- vous êtes enceinte, prévoyez le devenir ou vous allaitez. La pipéracilline est excrétée à de faibles niveaux dans le lait maternel;
- vous avez plus de 65 ans et avez des problèmes de rein, de foie ou de cœur;

- vous suivez un régime à faible teneur en sodium. Ce produit contient du sodium;
- vous avez un faible taux sanguin de potassium;
- vous recevez un traitement cytotoxique ou du méthotrexate (pour le traitement du cancer);
- vous prenez des diurétiques (médicaments qui augmentent la production d'urine);
- vous prenez des anticoagulants (par exemple, l'héparine) ou des médicaments qui peuvent affecter la formation de caillots de sang;
- vous êtes traité pour la gonorrhée.

### **Mises en garde additionnelles :**

Cessez de prendre ce produit et communiquez immédiatement avec votre médecin si l'un des événements suivants se produit :

- une diarrhée grave ou qui persiste (aqueuse ou sanglante), accompagnée ou non de fièvre, une douleur ou sensibilité à l'estomac.

Vous pourriez avoir une colite à *Clostridium difficile* (inflammation intestinale).

**Veillez indiquer à votre professionnel de la santé tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.**

### **Les médicaments suivants peuvent interagir avec la PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE 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).

### **Comment la PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION se prend-elle?**

**PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION vous sera administrée par voie intraveineuse par votre médecin.**

### **Dose habituelle :**

Votre médecin vous donnera la dose la plus appropriée en fonction de la gravité et du type de votre infection bactérienne. Si vous avez des problèmes rénaux ou si vous prenez des médicaments susceptibles d'interagir avec PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION, votre médecin ajustera la dose.

La dose quotidienne habituelle de PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION pour les adultes est de 3 g/0,375 g, administrée toutes les 6 heures par un professionnel de la santé, pour une dose totale de 12 g/1,5 g par jour.

Pour des infections intra-abdominales, la dose de PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION pour les adultes est de 4 g/0,5 g, administrée toutes les huit heures, pour une dose totale de 12 g /1,5 g par jour.

Pour une pneumonie acquise en milieu hospitalier, la dose habituelle de PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION pour les adultes est de 4 g/0,5 g, plus un aminoglycoside (type d'antibiotique) toutes les six heures, pour une dose totale de 16 g/ 2 g par jour.

### **Surdosage :**

Les symptômes d'un surdosage sont :

- nausées, vomissements, diarrhée;
- excitabilité neuromusculaire (sensibilité accrue des muscles et des nerfs);
- convulsions (contractions involontaires des muscles).

Si vous croyez avoir pris trop de de PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

### **Dose oubliée :**

Mentionnez à votre médecin que vous pensez avoir oublié une dose.

### **Effets secondaires possibles de PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION :**

Parmi les effets secondaires, on retrouve les suivants :

- 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 à PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION (surinfection);
- troubles du sommeil;
- maux de tête, étourdissements ou sensation de tête légère;
- anxiété, transpiration, agitation;
- essoufflement;
- douleur à la poitrine;
- maux de ventre ou gonflement de l'abdomen;

- fièvre;
- douleur.

En prenant PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Consultez également la rubrique « Mises en garde et précautions ».

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Communiquez avec votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et appelez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien</b>
	<b>Dans les cas graves seulement</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>FRÉQUENT</b> Douleur à la poitrine		✓	
Diarrhée			✓
<b>PEU FRÉQUENT</b> Confusion		✓	
Convulsions		✓	
Hallucinations		✓	
Jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse)		✓	
<b>RARE</b> Réactions allergiques telles que : serrement de la poitrine, étourdissements, sensation d'être sur le point de s'évanouir, urticaire, démangeaisons, essoufflement, éruption cutanée grave, desquamation ou vésication de la peau, gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la langue, respiration difficile, respiration sifflante		✓	

Si vous présentez un symptôme incommodant ou un effet secondaire qui n'est pas mentionné ci-dessus ou qui s'aggrave au point de gêner vos activités quotidiennes, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à 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 faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Entreposage :**

Les fioles de PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION doivent être conservées entre 15 °C et 30 °C. Fioles à dose unique. Jeter toute portion inutilisée.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

### **Pour de plus amples renseignements au sujet de PIPÉRACILLINE/TAZOBACTAM EN POUDRE POUR INJECTION :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>), le site Web du fabricant (<http://www.tevacanada.com>), ou en téléphonant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com).

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9.

Dernière révision : 29 mars 2018