

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrVPI-Pipéracilline et Tazobactam pour Injection

2,0g pipéracilline (pipéracilline sodium) et 0,25g tazobactam (tazobactam sodium) par fiole
3,0g pipéracilline (pipéracilline sodium) et 0,375g tazobactam (tazobactam sodium) par fiole
4,0g pipéracilline (pipéracilline sodium) et 0,5g tazobactam (tazobactam sodium) par fiole
12,0g pipéracilline (pipéracilline sodium) et 1,5g tazobactam (tazobactam sodium) par fiole
36,0g pipéracilline (pipéracilline sodium) et 4,5g tazobactam (tazobactam sodium) par fiole

Poudre lyophilisée pour injection

USP

Stérile

Pour administration intraveineuse seulement

Antibiotique inhibiteur de β -lactamases

VPI Pharmaceuticals Inc.
16667 Hymus Blvd.
Kirkland, Québec
H9H 4R9

Date de révision:
22 mai 2018

Numéro de contrôle : 211727

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES.....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	15
SURDOSAGE	21
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	21
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	24
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	24
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	24
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	26
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	26
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	27
MICROBIOLOGIE	32
TOXICOLOGIE	36
RÉFÉRENCES	40
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT.....	43

PrVPI-Pipéracilline et Tazobactam pour Injection
(Pipéracilline et tazobactam pour injection)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement important
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) 13,5 g/fiole (12 g de pipéracilline sous forme de pipéracilline sodique, 1,5 g de tazobactam sous forme de tazobactam sodique) 40,5 g/fiole (36 g de pipéracilline sous forme de pipéracilline sodique, 4,5 g de tazobactam sous forme de tazobactam sodique)	Aucun

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Pipéracilline et Tazobactam pour Injection (pipéracilline sodique/tazobactam sodique) est indiqué dans le traitement de patients souffrant d'infections bactériennes locales et/ou générales dues à des souches résistantes à la pipéracilline, sensibles à l'association pipéracilline-tazobactam, productrices de β -lactamases développées par les microorganismes désignés dans les états pathologiques suivants:

- a) **INFECTIONS INTRA-ABDOMINALES**
L'appendicite (compiquée par une rupture ou la formation d'abcès) et la péritonite causée par les souches d'*Escherichia coli* résistantes à la pipéracilline et productrices de β -lactamases ou par les germes appartenant au groupe *Bacteroides fragilis*.
- b) **INFECTIONS DE LA PEAU ET DES ANNEXES CUTANÉES**
Les infections de la peau et des annexes cutanées (avec ou sans complication), y compris cellulite, abcès cutanés, infections du pied chez le diabétique et infections ischémiques

aiguës causées par des souches de *Staphylococcus aureus* productrices de β -lactamases et résistantes à la pipéracilline (souches non résistantes à la méticilline).

c) **INFECTIONS GYNÉCOLOGIQUES**

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

d) **INFECTIONS DES VOIES RESPIRATOIRES INFÉRIEURES EXTRA-HOSPITALIÈRES**

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

e) **PNEUMONIE NOSOCOMIALE**

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

Afin de réduire le développement de bactéries résistantes au médicament et de maintenir l'efficacité de Pipéracilline et Tazobactam pour Injection et d'autres médicaments antibactériens, Pipéracilline et Tazobactam 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 et Tazobactam 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 et Tazobactam pour Injection, car il renferme de la pipéracilline. Le tazobactam contenu dans cette association ne diminue pas l'activité de la pipéracilline sur les microorganismes sensibles à celle-ci. Par conséquent, le traitement des infections polymicrobiennes causées par des microorganismes sensibles à la pipéracilline et des microorganismes producteurs de β -lactamases sensibles à Pipéracilline et Tazobactam pour Injection ne devrait pas nécessiter l'ajout d'un autre antibiotique.

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

On doit habituellement procéder aux cultures appropriées avant d'entreprendre le traitement antimicrobien de façon à isoler et à identifier les agents pathogènes en cause et à déterminer leur sensibilité à Pipéracilline et Tazobactam pour Injection. Le traitement antimicrobien doit être modifié, s'il y a lieu, lorsque les résultats des cultures et des tests de sensibilité sont connus.

Personnes âgées (> 65 ans) :

Chez le patient de plus de 65 ans, le risque de réactions indésirables n'augmente pas uniquement en raison de l'âge. Toutefois, la posologie doit être adaptée en cas d'insuffisance rénale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et réglage 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 et Tazobactam pour Injection (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 POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** pour connaître la liste complète des ingrédients.
- Chez les patients ayant des antécédents de réactions allergiques à n'importe quelle pénicilline ou céphalosporine ou aux inhibiteurs de β -lactamases.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

- 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 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 pipéracilline sodique/tazobactam sodique, il faut cesser l'administration de l'antibiotique et entreprendre un traitement approprié. Des réactions anaphylactoïde 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, le traitement par la pipéracilline a été associé à une incidence accrue de fièvre et d'éruption cutanée chez les patients atteints de fibrose kystique.

En raison de son instabilité chimique, Pipéracilline et Tazobactam pour Injection (pipéracilline sodique/tazobactam sodique) 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 et Tazobactam pour Injection ne doit pas être ajouté à des produits dérivés du sang ni à des hydrolysats de l'albumine.

L'emploi de Pipéracilline et Tazobactam pour Injection avec d'autres médicaments peut entraîner des interactions médicament/médicament (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament/médicament**).

Capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine

L'effet de 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 pipéracilline sodique/tazobactam sodique. 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 β -lactamines, dont la pipéracilline. Ces réactions ont parfois été associées à des anomalies des épreuves de coagulation comme le temps de coagulation, l'agrégation plaquettaire et le temps de Quick. Elles sont plus susceptibles de se manifester en présence d'insuffisance rénale. En cas d'hémorragies, 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 réglage posologique, Insuffisance rénale**). Voir aussi **Hématologie** et **Système nerveux** ci-haut.

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 (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et les réactions médicamenteuses avec éosinophilie et de symptômes systémiques (le syndrome DRESS) 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

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

En l'absence d'infections bactériennes prouvées ou fortement soupçonnées, il est improbable que la prescription de Pipéracilline et Tazobactam 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 et Tazobactam pour Injection que si les bienfaits prévus l'emportent sur les risques possibles pour elle et le fœtus.

Femmes qui allaitent : Pipéracilline/tazobactam doit être administré 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 du produit chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

Personnes âgées (> 65 ans) : Chez le patient de plus de 65 ans, le risque de réactions indésirables n'augmente pas seulement en raison de l'âge n'est pas plus élevé. Toutefois, la posologie doit être adaptée en cas d'insuffisance rénale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et réglage 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 et Tazobactam pour Injection renferme 54 mg (2,35 mEq) de sodium par gramme de pipéracilline contenue dans l'association médicamenteuse. Aux doses habituellement recommandées, les patients ingèrent de 648 à 864 mg (28,2 à 37,6 mEq) de sodium par jour. Pour les personnes âgées qui présentent une natriurie réduite, cette charge en sel peut avoir des conséquences importantes sur le plan clinique en présence de certaines maladies, comme l'insuffisance cardiaque congestive.

Étant donné que pipéracilline/tazobactam est éliminé 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 et Tazobactam pour Injection renferme en tout 2,35 mEq (54 mg) de sodium (Na⁺) par gramme de pipéracilline contenue dans l'association médicamenteuse. Il faut en tenir compte lorsqu'on traite un patient dont l'état requiert un régime hyposodé. Il faut évaluer périodiquement les électrolytes chez le patient dont les réserves potassiques sont basses et se rappeler la possibilité d'une hypokaliémie chez le patient dont les réserves potassiques sont potentiellement basses et qui subit un traitement cytotoxique ou prend des diurétiques.

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 et Tazobactam pour Injection et de fortes doses d'héparine, d'anticoagulants oraux et/ou d'autres médicaments susceptibles de modifier la coagulation sanguine et/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 et Tazobactam pour Injection et le méthotrexate afin d'éviter l'intoxication médicamenteuse (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament- médicament**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

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

Essais cliniques (sauf la pneumonie nosocomiale)

Lors des études cliniques, 2621 patients partout dans le monde ont été traités par pipéracilline/tazobactam pendant les essais de phase III. Lors des principaux essais cliniques menés en Amérique du Nord (n = 830 patients), 90 % des effets indésirables signalés étaient passagers et de gravité légère à modérée. Toutefois, chez 3,2 % des patients traités partout dans le monde, l'administration de pipéracilline/tazobactam a été interrompue en raison d'effets indésirables, principalement de réactions cutanées (1,3 %), dont éruption cutanée et prurit; de réactions touchant l'appareil digestif (0,9 %), dont diarrhées, nausées et vomissements, et de réactions allergiques (0,5 %).

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

Selon les résultats des études obtenus chez les patients d'Amérique du Nord (n = 1 063), les effets indésirables dont l'incidence était la plus élevée, sans égard à leur lien avec le traitement par pipéracilline/tazobactam, comprenaient : diarrhées (11,3 %); maux de tête (7,7 %); constipation (7,7 %); nausées (6,9 %); insomnie (6,6 %); éruption cutanée (4,2 %), y compris celles de nature maculopapuleuse, bulleuse, urticarienne et eczémateuse; vomissements (3,3 %); dyspepsie (3,3 %); prurit (3,1 %); changement dans les selles (2,4 %); fièvre (2,4 %); agitation (2,1 %); douleur (1,7 %); candidose (1,6 %); hypertension (1,6 %); étourdissements (1,4 %); douleur abdominale (1,3 %); douleur thoracique (1,3 %); œdème (1,2 %); anxiété (1,2 %); rhinite (1,2 %); dyspnée (1,1 %).

Essais cliniques contre la pneumonie nosocomiale

Dans un essai terminé contre la pneumonie nosocomiale, on a traité 222 patients par pipéracilline/tazobactam à raison de 4,5 g toutes les 6 heures en association avec un aminoside et 215 patients par une substance comparative aussi en association avec un aminoside. Dans cet essai, des effets indésirables sont survenus en cours de traitement chez 402 patients, dont 204 (91,9 %) traités par pipéracilline/tazobactam et 198 (92,1 %) recevant la substance comparative. Vingt-cinq (11,0 %) des patients du groupe sous pipéracilline/tazobactam et quatorze (6,5 %) de ceux du groupe comparatif ($p > 0,05$) ont cessé le traitement à cause d'un effet indésirable.

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

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

Essais cliniques (sauf les essais sur la pneumonie nosocomiale)

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

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

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

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

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

Troubles oculaires : photophobie.

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

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

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

Troubles hépatobiliaires : ictère.

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

Infections et infestations : candidose, vaginite, pharyngite.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypoglycémie symptomatique.

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

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

Troubles psychiatriques : confusion, hallucinations, dépression.

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

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

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

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

Troubles vasculaires : bouffées vasomotrices, hypotension.

Essais cliniques sur la pneumonie nosocomiale

Les effets indésirables liés au médicament qui ont été signalés chez 1 % des patients ou moins dans l'essai clinique de pipéracilline/tazobactam associé à un aminoside contre la pneumonie

nosocomiale sont : acidose, insuffisance rénale aiguë, agitation, élévation des phosphatases alcalines, anémie, asthénie, fibrillation auriculaire, douleur thoracique, dépression du SNC, colite, confusion, convulsions, toux accentuée, thrombocytopénie, déshydratation, dépression, diplopie, diminution de la concentration plasmatique du médicament, sécheresse de la bouche, 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, difficulté respiratoire, élévation de l'ASAT (TGO), élévation de l'ALAT (TGP), bradycardie sinusale, somnolence, stomatite, stupeur, tremblements, tachycardie, extrasystoles ventriculaires et tachycardie ventriculaire.

Anomalies des résultats hématologiques et biologiques

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

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

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

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

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

Urines : protéinurie, hématurie, pyurie.

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

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

Les autres effets indésirables signalés en pharmacovigilance dans le monde avec pipéracilline/tazobactam, survenus dans des circonstances rendant incertain le lien causal avec ce médicament, sont :

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

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 (SSJ), nécrolyse épidermique toxique (NET), réactions médicamenteuses avec éosinophilie et de symptômes systémiques (le syndrome DRESS), érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, 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 et Tazobactam pour Injection (pipéracilline sodique/tazobactam sodique) et l'aminoside doivent être administrés séparément.

L'inactivation des aminosides en présence d'agents de la classe des pénicillines est un fait reconnu. On croit qu'il y a formation de complexes pénicilline-aminoside; ces complexes sont

microbiologiquement inactifs et leur toxicité demeure inconnue. L'administration séquentielle de pipéracilline et Tazobactam pour Injection et de tobramycine à des patients normorénaux ou présentant une insuffisance rénale légère à 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 et hémodialysés peut entraîner une modification substantielle des concentrations d'aminosides (particulièrement en ce qui concerne la tobramycine) et devrait donc faire l'objet d'une surveillance. Étant donné que les aminosides ne sont pas tous également sensibles à l'inactivation par la pipéracilline, le choix d'un aminoside devrait reposer sur cette considération s'il est administré en association avec de la pipéracilline à ces patients.

Probénécide

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

Vancomycine

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre 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 et d'autres médicaments susceptibles de modifier le système de coagulation sanguine et/ou le rôle 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. Pipéracilline/tazobactam pourrait produire le même phénomène s'il est administré avec le vécuronium. Étant donné leurs mécanismes d'action similaires, on suppose que le blocage neuromusculaire produit par n'importe quel myorelaxant non dépolarisant pourrait se prolonger en présence de pipéracilline (voir le feuillet de renseignements pour le bromure de vécuronium).

Méthotrexate

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

Solution de Ringer au lactate

La solution de Ringer au lactate n'est pas compatible avec Pipéracilline et Tazobactam pour Injection (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration, Reconstitution**).

Lorsque pipéracilline/tazobactam est administré en même temps qu'un autre antibiotique, on ne devrait pas mélanger les deux médicaments dans la même solution, mais les administrer séparément.

Interactions médicament-aliment

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

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

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

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

Effets du médicament sur le style de vie

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et réglage posologique

La posologie quotidienne totale habituelle de Pipéracilline et Tazobactam pour Injection (pipéracilline sodique/tazobactam sodique) pour adultes est de 3,375 g (3 g pipéracilline sodique /0,375 g tazobactam sodique) toutes les 6 heures pour un total de 13,5g (12 g pipéracilline sodique /1,5 g tazobactam sodique).

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

Pneumonie nosocomiale

Le traitement de présomption de la pneumonie nosocomiale par Pipéracilline et Tazobactam pour Injection doit commencer à la posologie de 4,5 g (4,0 g pipéracilline sodique/0,5 g tazobactam sodique) toutes les six heures, en association avec un aminoside, pour une dose totale de 18,0 g

² * CLINITEST[®] and DIASTIX[®] sont des marques déposées de la division Ames, Laboratoires Miles Inc.

** TES-TAPE[®] est une marque déposée de Eli Lilly.

(16,0 g de pipéracilline sodique et 2,0 g de tazobactam sodique). Lorsque le *Pseudomonas aeruginosa* est isolé, on doit continuer le traitement avec l'aminoside. Si ce bacille n'est pas isolé, le médecin traitant peut cesser l'administration de l'aminoside s'il le juge approprié.

Puisque les bêtalactamines entraînent l'inactivation *in vitro* des aminosides, Pipéracilline et Tazobactam pour Injection et l'aminoside devraient être reconstitués, et dilués et administrés séparément lorsqu'un traitement concomitant avec un aminoside est indiqué (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Aminocyclitol**).

Quand un traitement concomitant avec un aminoside est indiqué, Pipéracilline et Tazobactam pour Injection et l'aminoside devraient être administrés séparément.

Pipéracilline/tazobactam 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 avec d'autres aminosides.

Pipéracilline et Tazobactam pour Injection ne doit pas être coadministré à l'aide d'une tubulure en Y avec de l'amikacine ou de la gentamicine. De plus une solution de Ringer au lactose ne doit jamais être utilisé comme diluant lors d'infusion intraveineuse d'une solution Pipéracilline et Tazobactam pour Injection (voir **DOSAGE AND ADMINISTRATION, Administration, Reconstitution**).

Insuffisance rénale

En présence d'insuffisance rénale, la posologie IV doit être ajustée selon la gravité de la dysfonction rénale. Chez les patients atteints de pneumonie nosocomiale recevant un traitement concomitant par aminoside, la posologie de l'aminoside devrait être adaptée selon les recommandations thérapeutiques propres au produit utilisé. Les posologies quotidiennes recommandées pour Pipéracilline et Tazobactam pour Injection chez les insuffisants rénaux sont les suivantes :

Posologies de Pipéracilline et Tazobactam pour Injection recommandées pour les sujets normorénaux et insuffisants rénaux (exprimées en poids total de pipéracilline-tazobactam)

Fonction rénale (clairance de la créatinine en mL/min)	Toutes les indications (sauf la pneumonie nosocomiale)	Pneumonie nosocomiale
> 40 mL/min	3,375 g toutes les 6 h	4,5 g toutes les 6 h
20 à 40 mL/min*	2,25 g toutes les 6 h	3,375 g toutes les 6 h
< 20 mL/min*	2,25 g toutes les 8 h	2,25 g toutes les 6 h
Hémodialyse**	2,25 g toutes les 12 h	2,25 g toutes les 8 h
DPCA***	2,25 g toutes les 12 h	2,25 g toutes les 8 h

* Clairance de la créatinine pour les patients qui ne sont pas sous hémodialyse.

** On doit administrer 0,75 g après chaque séance de dialyse les jours d'hémodialyse.

*** DPCA = dialyse péritonéale continue ambulatoire

Chez le patient sous hémodialyse, la dose maximale de l'association pipéracilline/tazobactam est de 2,25 g (2,0 g de pipéracilline sodique/0,25 g de tazobactam sodique) toutes les douze heures pour toutes les indications sauf la pneumonie nosocomiale et de 2,25 g (2,0 g de pipéracilline sodique/0,25 g de tazobactam sodique) toutes les huit heures pour la pneumonie nosocomiale. De plus, puisque l'hémodialyse élimine de 30 à 40 % de la dose de pipéracilline/tazobactam en quatre heures, une dose additionnelle de 0,75 g (0,67 g de pipéracilline sodique/0,08 g de tazobactam sodique) de l'association devrait être administrée après chaque séance de dialyse. En présence d'insuffisance rénale, la mesure des taux sériques de pipéracilline/tazobactam aidera à adapter la posologie.

L'adaptation posologique est fondée sur les données de pharmacocinétique. Aucun essai clinique n'a porté sur l'utilisation d'association de Pipéracilline et Tazobactam pour Injection chez des insuffisants rénaux.

Durée du traitement

Le traitement par Pipéracilline et Tazobactam pour Injection dure habituellement de 7 à 10 jours. Il est toutefois recommandé de poursuivre le traitement pendant 7 à 14 jours dans les cas de pneumonie nosocomiale. Dans tous les cas, la durée du traitement devrait 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 et Tazobactam pour Injection doit être administré par perfusion intraveineuse lente pendant 30 minutes (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

Reconstitution des fioles à dose unique :

Reconstituer Pipéracilline et Tazobactam pour Injection avec au moins 5 mL d'un diluant approprié par gramme de pipéracilline. Utiliser un diluant qui figure dans la liste fournie ci-dessous. Faire tourner le contenant jusqu'à la dissolution du contenu. On devrait ensuite diluer la solution reconstituée avec un diluant recommandé pour obtenir le volume final désiré.

Reconstitution des fioles à dose unique

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

Reconstituer Pipéracilline et Tazobactam pour Injection avec 5 mL d'un <i>diluant compatible</i> de la liste suivante par gramme de pipéracilline	Rediluer la solution reconstituée de Pipéracilline et Tazobactam pour Injection avec 50 à 150 mL de l'une des <i>solutions compatibles pour administration intraveineuse</i> de la liste suivante
Chlorure de sodium à 0,9 % pour injection Eau stérile pour injection Dextrose à 5 % pour injection	Chlorure de sodium à 0,9 % pour injection Eau stérile pour injection* Dextran à 6 % dans une solution saline Dextrose à 5 % pour injection Le volume maximal recommandé d'eau stérile pour injection est de 50 mL par dose.
Solution aqueuse bactériostatique (avec parahydroxybenzoates) Solution aqueuse bactériostatique (avec alcool benzylique) Solution aqueuse bactériostatique (avec parahydroxybenzoates)	Solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection

La solution de Ringer au lactate est incompatible avec VPI-Pipéracilline tazobactam pour injection.

Reconstitution du format de pharmacie :

Fiole de 13,5g : Reconstituer la fiole format pharmacie avec précisément 51 mL d'un diluant compatible (liste ci-dessous), jusqu'à une concentration de 200 mg/mL de pipéracilline et de 25 mg/mL de tazobactam. Faire tourner le contenant jusqu'à la dissolution du contenu. On doit ensuite diluer la solution reconstituée dans un diluant recommandé pour obtenir le volume final désiré.

Fiole de 40,5g : Reconstituer la fiole format pharmacie avec précisément 152 mL d'un diluant compatible (liste ci-dessous), jusqu'à une concentration de 200 mg/mL de pipéracilline et de 25 mg/mL de tazobactam. Faire tourner le contenant jusqu'à la dissolution du contenu. On doit ensuite diluer la solution reconstituée dans un diluant recommandé pour obtenir le volume final désiré.

Reconstitution du format de pharmacie

Reconstituer Pipéracilline et Tazobactam pour Injection avec 51 mL (fiole de 13,5g) ou 152 mL (fiole de 40.5g) d'un <i>diluant compatible</i> de la liste suivante	Rediluer la solution reconstituée de Pipéracilline et Tazobactam pour Injection avec 50 à 150 mL de l'une des <i>solutions compatibles pour administration intraveineuse</i> de la liste suivante
Chlorure de sodium à 0,9 % pour injection Eau stérile pour injection Dextrose à 5 % pour injection	Chlorure de sodium à 0,9 % pour injection Eau stérile pour injection* Dextran à 6 % dans solution saline Dextrose à 5 % pour injection Le volume maximal recommandé d'eau stérile pour injection est de 50 mL par dose.
Solution aqueuse bactériostatique (avec parahydroxybenzoates) Solution aqueuse bactériostatique (avec alcool benzylique) Solution aqueuse bactériostatique (avec parahydroxybenzoates)	Solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection

La solution de Ringer au lactate est incompatible avec VPI-Pipéracilline tazobactam pour injection.

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

Stabilité de Pipéracilline et Tazobactam pour Injection après la reconstitution

Pipéracilline et Tazobactam pour Injection est stable dans des récipients en verre ou en plastique (sacs et tubulures de perfusion IV, seringues en plastique) lorsqu'il est reconstitué avec un diluant recommandé.

Les études sur la stabilité de Pipéracilline et Tazobactam pour Injection dans de fioles en verre ont démontré que la solution conservait sa stabilité chimique (puissance, pH de la solution reconstituée, apparence et limpidité) jusqu'à 24 heures à la température ambiante (entre 20 et 25 °C) et jusqu'à 48 heures au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Jeter les portions non utilisées après 24 heures de conservation à la température ambiante ou 48 heures si elles sont réfrigérées.

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

Les études sur la stabilité de Pipéracilline et Tazobactam pour Injection dans des sacs en PVC pour perfusion IV ont démontré que la solution conservait sa stabilité chimique (puissance, apparence, description et limpidité) jusqu'à 24 heures à la température ambiante et 72 heures au réfrigérateur. Pipéracilline et Tazobactam pour Injection ne contient aucun agent de conservation. On devrait respecter les techniques aseptiques appropriées.

Directives de distribution pour la fiole format de pharmacie

L'utilisation de la fiole format de pharmacie est restreinte aux centres hospitaliers possédant un programme d'administration de solution intraveineuse reconnu. La fiole format de pharmacie est conçue pour une seule ponction à doses multiples.

Comme c'est le cas avec tous les produits pour usage parentéral, avant leur administration, les solutions intraveineuses devraient être visuellement inspectées pour leur limpidité et l'absence de particules, de précipité, de changement de couleur et de fuite, lorsque la solution et le contenant le permettent. On ne doit pas utiliser de solution trouble ou présentant des particules, un précipité, un changement de couleur ou une fuite. Jeter toute portion non utilisée.

Incompatibilités

On ne doit pas ajouter pipéracilline/tazobactam à des produits dérivés du sang ou à des hydrolysats de l'albumine.

En raison de son instabilité chimique, Pipéracilline et Tazobactam pour Injection ne doit pas être administré par voie IV avec des solutions ne contenant que du bicarbonate de sodium. On peut l'utiliser avec des mélanges pour administration IV renfermant d'autres ingrédients de même que du bicarbonate de sodium, jusqu'à 24 heures à la température ambiante et 48 heures au réfrigérateur.

Les solutions contenant Pipéracilline et Tazobactam pour Injection et des hydrolysats de protéines ou des acides aminés doivent être utilisées dans les 12 heures si elles sont conservées à la température ambiante et dans les 24 heures si elles sont réfrigérées.

Pipéracilline et Tazobactam pour Injection ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments dans une seringue ou une fiole de perfusion puisque sa compatibilité n'a pas été établie.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région immédiatement.

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

Le traitement devrait donc viser le maintien des fonctions vitales et le soulagement des symptômes d'après les signes cliniques présentés par le patient.

On ne connaît aucun antidote, mais il est possible de réduire les concentrations sériques excessives de tazobactam ou de pipéracilline par l'hémodialyse. Comme dans le cas des autres pénicillines, l'administration IV de fortes doses peut entraîner une excitabilité neuromusculaire et des convulsions, en particulier en présence d'insuffisance rénale.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

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

Pharmacodynamie

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

Pharmacocinétique

Absorption : Les 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 six 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 six 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 six 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 six heures

A) TAZOBACTAM

Dose*	Concentrations Plasmatiques (mcg/mL)						ASC (mcg·hr/mL)
	30 min	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	AUC 0-6
2.0 g/0.25 g	14.8 (14)	7.2 (22)	2.6 (30)	1.1 (35)	0.7 (6) ^b	<0.5	16.0 (21)
3.0 g/0.375 g	24.2 (14)	10.7 (7)	4.0 (18)	1.4 (21)	0.7 (16) ^a	<0.5	25.0 (8)
4.0 g/0.5 g	33.8 (15)	17.3 (16)	6.8 (24)	2.8 (25)	1.3 (30)	<0.5	39.8 (15)

* pipéracilline/tazobactam

^a N=4

^b N=3

B) PIPÉRACILLINE

Dose*	Concentrations Plasmatiques (mcg/mL)						ASC (mcg·hr/mL)
	30 min	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	AUC 0-6
2.0 g/0.25 g	134 (14)	57 (14)	17.1 (23)	5.2 (32)	2.5 (35)	0.9 (14) ^a	131 (14)
3.0 g/0.375	242 (12)	106 (8)	34.6 (20)	11.5 (19)	5.1 (22)	1.0 (10)	242 (10)
4.0 g/0.5 g	298 (14)	141 (19)	46.6 (28)	16.4 (29)	6.9 (29)	1.4 (30)	322 (16)

* pipéracilline/tazobactam

^a N=4

Quarante-six sujets (dont 24 ont reçu 2,25 g et 4,5 g, et 22 ont reçu 3,75 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 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 ou 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 et Tazobactam 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 quatre fois plus élevée, et celle de la pipéracilline, deux fois plus élevée, comparativement à un sujet normorénal. On recommande d'adapter la posologie de Pipéracilline et Tazobactam pour Injection lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 40 mL/min chez un patient recevant la dose quotidienne recommandée de Pipéracilline et Tazobactam pour Injection (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et réglage posologique, Insuffisance rénale**).

L'hémodialyse élimine 30 à 40 % de la dose administrée de pipéracilline sodique/tazobactam sodique 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 ADMINISTRATION, Posologie recommandée et réglage posologique, Insuffisance rénale** pour les recommandations concernant le patient hémodialysé.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les fioles de Pipéracilline et Tazobactam pour Injection (pipéracilline sodique/tazobactam sodique) doivent être conservées entre 15 et 30 °C.

Pour les fioles à dose unique et format de pharmacie, jeter toute portion non utilisée.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Conditionnée dans des fioles en verre avec bouchons en caoutchouc et capsules amovibles, la préparation stérile pour usage parentéral associant pipéracilline sodique et tazobactam sodique se présente sous forme de pain ou de poudre stérile, séché à froid, de couleur blanche ou blanc cassé, contenant les sels sodiques du tazobactam et de la pipéracilline.

Pipéracilline et Tazobactam pour Injection (pipéracilline sodique/tazobactam sodique) est disponible dans les formats posologiques suivants :

- **Fiole de 2,25 grammes de Pipéracilline et Tazobactam pour Injection** : Fournit de la pipéracilline sodique équivalant à 2 grammes de pipéracilline et du tazobactam sodique équivalant à 0,25 gramme de tazobactam. Chaque fiole contient 4,69 mEq (108 mg) de sodium. Fiole de 2,25g – 10 par boîte. Sans agent de conservation.

- **Fiole de 3,375 grammes de Pipéracilline et Tazobactam pour Injection** : Fournit de la pipéracilline sodique équivalant à 3 grammes de pipéracilline et du tazobactam sodique équivalant à 0,375 gramme de tazobactam. Chaque fiole contient 7,03 mEq (162 mg) de sodium. Fiole de 3,375g – 10 par boîte. Sans agent de conservation.
- **Fiole de 4,5 grammes de Pipéracilline et Tazobactam pour Injection** : Fournit de la pipéracilline sodique équivalant à 4 grammes de pipéracilline et du tazobactam sodique équivalant à 0,5 gramme de tazobactam. Chaque fiole contient 9,37 mEq (216 mg) de sodium. Fiole de 4,5g – 10 par boîte. Sans agent de conservation.
- **Format de pharmacie de 13,5 grammes de Pipéracilline et Tazobactam pour Injection** : Fournit pipéracilline sodique équivalant à 12 grammes de pipéracilline et du tazobactam sodique équivalant à 1,5 gramme de tazobactam. Chaque fiole contient 28,17 mEq (648 mg) de sodium. Fiole de 13,5g – 1 par boîte. Sans agent de conservation.
- **Format de pharmacie de 40,5 grammes de Pipéracilline et Tazobactam pour Injection** : Fournit pipéracilline sodique équivalant à 36 grammes de pipéracilline et du tazobactam sodique équivalant à 4,5 gramme de tazobactam. Chaque fiole contient 84,51 mEq (1944 mg) de sodium. Fiole de 40,5g – 1 par boîte. Sans agent de conservation.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

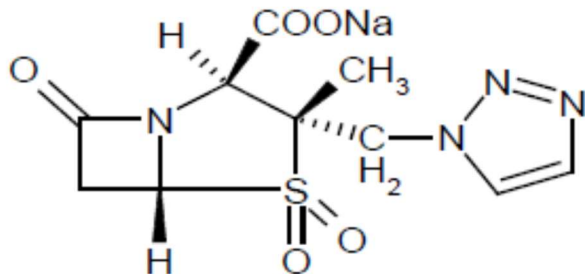
Nom propre : tazobactam sodique

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

Formule moléculaire : C₁₀H₁₁N₄NaO₅S

Masse moléculaire : 322,29 g/mol

Formule développée : Tazobactam sodique



Description :

Le tazobactam est une poudre cristalline blanche ou presque blanche. Sa solubilité dans l'eau est de 5,5 mg/mL avec un pH résultant de 1,9, et la solubilité dans l'eau du sel de sodium est d'au moins 500 mg/mL. Il n'y a pas de point de fusion; la substance se décompose à plus de 176 ° C.

Substance pharmaceutique

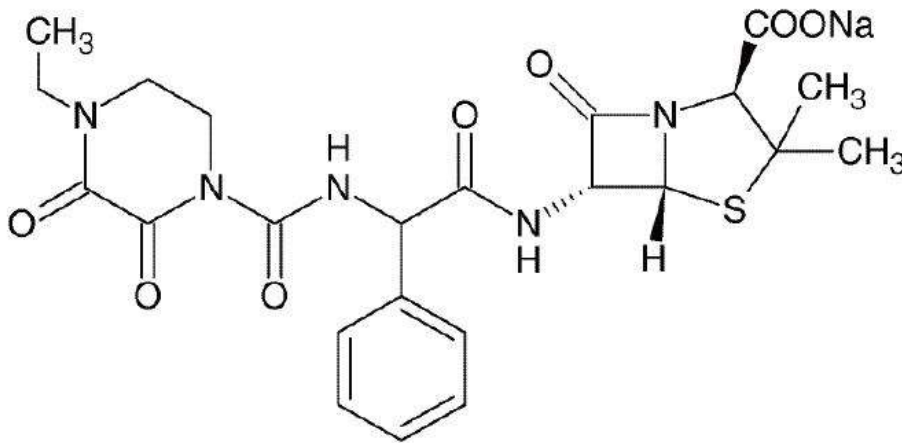
Nom propre : Pipéracilline sodique

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

Formule moléculaire : C₂₃H₂₆N₅NaO₇S

Masse moléculaire : 539,5 g/mol

Formule développée : Pipéracilline sodique



Description :

Le monohydrate de pipéracilline est une poudre blanche ou presque blanche. La solubilité aqueuse de son sel de sodium est de 1 g / 1,4 ml et le pH de la solution à 25% en poids/volume est de 5,5 à 7,0. Le point de fusion de la pipéracilline sodique est de 183-185 °C avec décomposition.

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 β -lactamines associées à des inhibiteurs de β -lactamases. Les résultats des études précliniques appuient l'utilisation de l'association pipéracilline/tazobactam e chez les patients atteints d'une maladie infectieuse.

Expérimentation clinique chez l'humain

Biodisponibilité

On a administré, à 12 volontaires sains de sexe masculin, une seule injection 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 ($V_{és}$) 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 $V_{és}$ du tazobactam d'environ 16 %. Après une perfusion de 4 g pendant 30 minutes, le $V_{és}$ 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.

Métabolisme 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 ^{14}C (60 microcuries), environ 80 % du tazobactam était éliminé sous forme inchangée, le reste sous forme du métabolite M-1. Jusqu'à 4 heures après l'administration de la dose, les concentrations plasmatiques de radioactivité totale pouvaient être attribuables à la forme initiale du médicament et au M-1, alors qu'après 4 heures, elles étaient principalement attribuables au M-1.

La pipéracilline contenue dans pipéracilline/tazobactam est éliminée par voie rénale et sa concentration biliaire est inférieure à 1 % de la dose administrée (chromatographie liquide à haute pression). Elle est éliminée sous forme inchangée par les reins (environ 50 à 70 % de la dose administrée) et cette élimination n'est pas modifiée par l'administration concomitante de tazobactam. Les concentrations urinaires de la pipéracilline contenue dans 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 0,375g 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}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 (CL_{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_{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 CL_{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 (heure)								
	0,5	1	2	3	4	6	8	12	24
> 90	23,6	12,5	5,2	2,3	1,3	ICQ	ICQ	ICQ	ICQ
60 – 90	29,4	16,7	8,1	4,7	3,0	1,6	ICQ	ICQ	ICQ
40 – 59	31,5	19,5	11,0	7,3	4,9	2,4	1,6	ICQ	ICQ
20 – 39	28,8	21,1	14,9	10,6	7,6	4,0	2,2	1,4	ICQ
< 20	31,5	24,4	18,2	14,7	12,1	8,2	5,4	3,3	2,3

B) PIPÉRACILLINE

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

ICQ = Inférieure aux concentrations quantifiables.

L'hémodialyse a éliminé environ 30 à 40 % des doses de pipéracilline et de tazobactam; le M-1 a été éliminé de la circulation générale de la même façon que le tazobactam. Pour maintenir les 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 (CLT) et de la $T_{1/2}$ est significative, la CLT diminuant de 29 % et le $T_{1/2}$ s'allongeant de 25 %. Des changements similaires sont observés dans le cas de la CLT (25 %) et de la $T_{1/2}$ (18 %) du tazobactam, bien que seule la modification de la CLT 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 CLR* (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 CLT, 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'ASC₀₋₄ 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 bêta-lactamines, la pipéracilline bloque l'étape finale, appelée transpeptidation, de la biosynthèse du peptidoglycane (paroi cellulaire) chez les microorganismes sensibles en se fixant aux protéines de liaison à la pénicilline (PLP), les enzymes qui permettent la synthèse de la paroi cellulaire des bactéries. La pipéracilline est active *in vitro* contre différentes bactéries aérobies et anaérobies à Gram négatif et à Gram positif. Le tazobactam sodique, qui possède une activité

antimicrobienne intrinsèque peu importante due à son très faible taux de liaison aux protéines fixatrices de la pénicilline, est un inhibiteur de β -lactamases, soit les pénicillinases et les céphalosporinases de type III selon la classification Richmond-Sykes (type 2b et 2b' selon la classification Bush). Sa capacité à inhiber les pénicillinases de types II et IV (2a et 4) varie. À la posologie recommandée, les concentrations de tazobactam n'induisent pas les β -lactamases à médiation chromosomique.

Mécanismes de résistance

protéines de liaison à la pénicilline (PLP) cibles qui se traduisent par une affinité réduite pour les antibiotiques, la destruction des antibiotiques par les β -lactamases et la concentration intracellulaire insuffisante des antibiotiques due à une faible pénétration ou à l'efflux.

Chez les bactéries à Gram positif, les modifications des PLP constituent le principal mécanisme de résistance aux bêtalactamines, y compris l'association pipéracilline-tazobactam. Ce mécanisme est à l'origine de la résistance à la méticilline chez les staphylocoques et de la résistance à la pénicilline chez *Streptococcus pneumoniae* et les streptocoques du groupe viridans. La résistance causée par les modifications des PLP survient également chez les bactéries à Gram négatif exigeantes, comme *Haemophilus influenzae* et *Neisseria gonorrhoeae*. L'association pipéracilline-tazobactam n'est pas active contre les souches dont la résistance aux bêtalactamines est due à l'altération des PLP. Tel qu'il est précisé ci-dessus, certaines β -lactamases ne sont pas inhibées par le tazobactam.

Spectre d'action

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

Microorganismes à Gram positif aérobies et facultatifs :

Staphylococcus aureus (exception faite des isolats résistants à la méticilline et à l'oxacilline)

Microorganismes à Gram négatif aérobies et facultatifs :

Acinetobacter baumannii

Escherichia coli

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

Klebsiella pneumoniae

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

Microorganismes à Gram négatif anaérobies :

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

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

Au moins 90 % des microorganismes suivants affichent une concentration minimale inhibitrice (CMI) in vitro inférieure ou égale au seuil de sensibilité défini pour la pipéracilline-tazobactam. Toutefois, on n'a pas établi l'innocuité et l'efficacité de la pipéracilline-tazobactam dans le

traitement des infections cliniques causées par ces microorganismes au cours d'essais cliniques comparatifs rigoureux.

Microorganismes à Gram positif aérobies et facultatifs :

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

Staphylococcus epidermidis (isolats sensibles à la méthicilline seulement)

Streptococcus agalactiae†

Streptococcus pneumoniae† (isolats sensibles à la pénicilline seulement)

Streptococcus pyogenes†

Streptocoques du groupe viridans†

Microorganismes à Gram négatif aérobies et facultatifs :

Citrobacter koseri

Moraxella catarrhalis

Morganella morganii

Neisseria gonorrhoeae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Providencia stuartii

Providencia rettgeri

Salmonella enterica

Microorganismes anaérobies à Gram positif :

Clostridium perfringens

Microorganismes anaérobies à Gram négatif :

Bacteroides distasonis

Prevotella melaninogenica

† Ces bactéries n'étant pas productrices de β -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.^{23, 24} Les valeurs de la CMI doivent être déterminées au moyen de dilutions en série de pipéracilline associée à une concentration fixe de 4 mcg/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.²⁵ Les valeurs de

la CMI obtenues doivent être interprétées en fonction des critères exposés au **Tableau 3**.

Techniques de diffusion :

Les méthodes quantitatives basées sur la mesure du diamètre de la zone d'inhibition de la croissance fournissent aussi des résultats reproductibles sur la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens. L'une de ces techniques^{23, 26} exige l'emploi de concentrations d'inoculum normalisées. Avec ce procédé, on utilise des disques de papier imprégnés de 100 mcg de pipéracilline et de 10 mcg 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 pipéracilline-tazobactam

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

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

- Les concentrations minimales inhibitrices sont déterminées à l'aide d'une concentration fixe de 4 mg/L de tazobactam.
- Les critères d'interprétation sont établis au moyen de disques imprégnés de 100 mcg de pipéracilline et de 10 mcg de tazobactam.
- 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.
- 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.^{23,24,25,26} 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 contrôle de qualité	Concentration minimale inhibitrice 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> ^a ATCC 49247	0.06 - 0.5	33-38
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0.25 - 2	-
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	-	27 - 36
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	0.12 - 0.5 ^b	-
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	4 - 16 ^b	-

^a Les valeurs utilisées pour le contrôle de la qualité relatif à *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.

^b 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 ptyalisme, tandis que des doses de 4000:500 mg/kg de l'association ont causé des vomissements, un ptyalisme et une congestion conjonctivale. Moins de 2 heures après leur administration, des doses de 5200:650 mg/kg de l'association ont entraîné la mort du mâle et de la femelle.

Des doses 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 β -lactamases. Des études de 5 jours, d'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 (mg/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 (mg/m^2), ou similaire à celle-

ci (rats). Dans un autre test *in vivo*, il n'y a eu aucun effet létal dominant chez des rats ayant reçu des doses 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 (mg/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 (mg/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 YTR830H 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 betalactamase 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 Antimicrob 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; 23rd 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 Test for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard – 9th ed. 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 – 8th ed. CLSI document M11-A8. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2012.

26. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Test; Approved Standard – 11th ed. CLSI document M02-A11. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2012.
27. Monographie de Produit, Tazocin (pipéracilline sodique-tazobactam sodique) Poudre lyophilisée pour injection, Pfizer Canada Inc., N° de contrôle : 171562, Date de Révision: le 8 avril 2014.
28. Monographie de Produit, Pipéracilline sodique/Tazobactam Sodique Poudre pour Injection, Sandoz Canada Inc., N° de contrôle 203127, Date de Révision: le 13 juillet 2017.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrVPI-Pipéracilline et Tazobactam pour Injection pipéracilline sodique/tazobactam sodique

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre Pipéracilline et Tazobactam pour Injection et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de Pipéracilline et Tazobactam 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 et Tazobactam pour Injection, l'administration de ce médicament doit être interrompue et vous devez consulter immédiatement un médecin.

Pourquoi Pipéracilline et Tazobactam pour Injection est-il utilisé?

Pipéracilline et Tazobactam pour Injection est utilisé 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 et Tazobactam 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 et Tazobactam pour Injection doit être utilisée exactement selon les instructions. Une mauvaise utilisation ou une surconsommation de Pipéracilline et Tazobactam pour Injection pourrait conduire à la croissance de bactéries qui ne pourront pas être tuées par Pipéracilline et Tazobactam pour Injection (résistance). Cela signifie que Pipéracilline et Tazobactam pour Injection pourrait ne plus fonctionner pour vous à l'avenir.

Comment Pipéracilline et Tazobactam pour Injection agit-il?

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

Quels sont les ingrédients de Pipéracilline et Tazobactam pour Injection?

Ingrédients médicinaux : pipéracilline sodique et tazobactam sodique.

Ingrédients non médicinaux : aucun

Pipéracilline et Tazobactam pour Injection est offert sous les formes posologiques qui suivent :

La poudre lyophilisée pour injection est disponible sous :

- 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)
- 40.5 g (36 g pipéracilline sodique / 4.5 g tazobactam sodique)

Ne prenez pas Pipéracilline et Tazobactam 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 la bêta-lactamase

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Pipéracilline et Tazobactam pour Injection, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous êtes allergique à Pipéracilline et Tazobactam pour Injection, à la pénicilline, aux céphalosporines ou aux inhibiteurs de β -lactamases;
- souffrez de fibrose kystique
- avez des antécédents de diarrhée ou de problèmes d'intestins en raison d'un antibiotique
- avez des problèmes de rein, de foie ou de vésicule biliaire
- avez des problèmes de saignement
- vous êtes enceinte, prévoyez tomber enceinte ou vous allaitez. La pipéracilline est excrétée à de faibles niveaux dans le lait maternel
- avez plus de 65 ans et avez des problèmes de rein, de foie ou de cœur
- suivez une diète à faible teneur en sodium. Ce produit contient du sodium
- avez un faible taux de potassium dans le sang
- recevez un traitement cytotoxique ou du méthotrexate (pour le traitement du cancer)
- prenez des diurétiques (médicaments qui augmentent la production d'urine)
- prenez des anticoagulants (par exemple, l'héparine) ou des médicaments qui peuvent affecter la formation de caillots de sang
- êtes traité pour la gonorrhée

Autres mises en garde à connaître:

Arrêtez de prendre ce produit et contactez immédiatement votre médecin l'un des événements suivants se produit :

- diarrhée grave ou durable (aqueuse ou sanglante) avec ou sans fièvre, douleur ou sensibilité à l'estomac.

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

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

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Pipéracilline et Tazobactam pour Injection :

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

Comment prendre Pipéracilline et Tazobactam pour Injection :

Pipéracilline et Tazobactam 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 et Tazobactam pour Injection, votre médecin ajustera la dose.

La dose habituelle de Pipéracilline et Tazobactam pour Injection pour les adultes est de 3 g/0,375 g, administrée toutes les six heures, pour une dose totale de 12 g/1,5 g par jour. Pour des infections intra-abdominales, la dose de Pipéracilline et Tazobactam 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 et Tazobactam 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 et Tazobactam pour Injection, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Pipéracilline et Tazobactam pour Injection?

Cette liste ne représente pas tous les effets secondaires possibles liés à la prise de Pipéracilline et Tazobactam pour Injection. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne figurent pas dans cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

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 et Tazobactam pour Injection (surinfection)
- troubles du sommeil
- maux de tête, étourdissements ou sensation d'ébriété
- anxiété, transpiration, agitation
- essoufflement
- douleur à la poitrine
- maux de ventre ou gonflement de l'abdomen
- fièvre
- douleur

En prenant Pipéracilline et Tazobactam 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 ».

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURE À PRENDRE			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT Douleur à la poitrine		✓	
Diarrhée			✓
PEU FRÉQUENT Confusion		✓	
Convulsions		✓	
Hallucinations		✓	
Jaunisse (jaunissement de la peau ou des yeux)		✓	
RARE Réactions allergiques telles que :		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURE À PRENDRE			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
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			

En cas de symptôme ou de malaise pénible non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffet^{MC}](#);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet^{MC}.

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 :

Pipéracilline et Tazobactam pour l'Injection sous forme de poudre lyophilisée dans des flacons peut être conservés à température ambiante contrôlée (15 °C à 30 °C).

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

Pipéracilline et Tazobactam pour injection est stable dans des récipients en verre et en plastique (seringues en plastique, sacs pour perfusion intraveineuse et tubulure) lorsqu'il est reconstitué avec des diluants acceptables.

Après reconstitution dans des flacons en verre, Pipéracilline et Tazobactam pour injection peut être conservés à température ambiante pendant 24 heures et jusqu'à 48 heures à température réfrigérée. Jeter les portions inutilisées après conservation pendant 24 heures à température ambiante ou 48 heures lorsque réfrigérées.

Pour en savoir davantage au sujet de VPI-Pipéracilline et Tazobactam pour Injection :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur le médicament. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada; ou en communiquant avec le fabricant , VPI Pharmaceuticals Inc. au :
1-855-782-0731

ou par écrit au :

16667 Boulevard Hymus
Kirkland, Québec, Canada
H9H 4R9

ou par courriel au :

info@vpipharmainc.com

Le présent dépliant a été préparé par VPI Pharmaceuticals Inc.
Dernière révision : 22 mai 2018