

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Pipéracilline pour injection

USP

Fioles à dose unique de 2 g, 3 g et 4 g

Grand format pour pharmacies en flacons de 40 g

Antibiotique

Fresenius Kabi Canada Ltée
165 Galaxy Blvd, bureau 100
Toronto, ON M9W 0C8

Date de révision :
14 avril 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 233968

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **Pipéracilline pour injection**

Fioles à dose unique de 2 g, 3 g et 4 g
Grand format pour pharmacies en flacons de 40 g

Antibiotique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

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

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

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

La Pipéracilline pour injection est recommandée pour le traitement des infections générales et locales causées par des souches sensibles des bactéries aérobies et anaérobies à Gram négatif et à Gram positif énumérées plus loin. En raison de son champ d'action étendu, la Pipéracilline pour injection est également indiquée pour le traitement des infections mixtes et pour le traitement empirique des infections graves quand on soupçonne la présence d'agents pathogènes sensibles à la pipéracilline comme cause de la maladie.

Afin de limiter l'apparition de bactéries résistantes au médicament et de maintenir l'efficacité de la Pipéracilline pour injection et d'autres agents antibactériens, on doit recourir à la Pipéracilline pour injection uniquement pour le traitement d'infections que l'on sait ou que l'on soupçonne fortement être causées par des bactéries sensibles à cet agent. Lorsque des cultures ou des antibiogrammes ont été réalisés, leurs résultats devraient guider le choix ou l'adaptation du traitement antibactérien. À défaut de tels résultats, les données épidémiologiques et les profils de sensibilité locaux pourraient faciliter le choix empirique du traitement.

- a) **Les infections intra-abdominales**, y compris les infections hépatobiliaires et chirurgicales causées par *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, les entérocoques, *Clostridium* et espèces, les *cocci* anaérobies et *Bacteroides* et espèces, y compris *B. fragilis*.
- b) **Les infections urinaires** (avec et sans complications) causées par *Escherichia coli*, *Klebsiella* et espèces, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* et les entérocoques.
- c) **Les infections gynécologiques**, y compris l'endométrite et la pelvipéritonite causées par *Bacteroides* et espèces, y compris *B. fragilis*, les *cocci* anaérobies, *Neisseria gonorrhoeae*, et les entérocoques (*Streptococcus faecalis*).
- d) **La septicémie**, y compris la bactériémie causée par *Escherichia coli*, *Klebsiella* et espèces, *Serratia* et espèces, *Proteus mirabilis*, *S. pneumoniae*, les entérocoques, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides* et espèces, et les *cocci* anaérobies.
- e) **Les infections des voies respiratoires inférieures**, causées par *Escherichia coli*, *Klebsiella* et espèces, *Enterobacter* et espèces, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* et espèces, *Haemophilus influenzae*, *Bacteroides* et espèces, et les *cocci* anaérobies. Malgré une amélioration chez les patients atteints de fibrose kystique, l'élimination durable des bactéries n'est pas nécessairement réalisée.
- f) **Les infections de la peau et de sa structure**, causées par *Escherichia coli*, *Klebsiella* et espèces, *Serratia* et espèces, *Acinetobacter* et espèces, *Enterobacter* et espèces, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* et espèces produisant de l'indole, *Proteus mirabilis*, *Bacteroides* et espèces, y compris *B. fragilis*, les *cocci* anaérobies, et les entérocoques.
- g) **Les infections des os et des articulations**, causées par *Pseudomonas aeruginosa*, les entérocoques, *Bacteroides* et espèces, et les *cocci* anaérobies.
- h) **L'urétrite non compliquée** causée par *Neisseria gonorrhoeae*.

On devrait prélever des cultures appropriées avant d'entreprendre le traitement. On peut toutefois instituer un traitement empirique en attendant les résultats des épreuves de sensibilité. Il faudra ensuite adapter le traitement en fonction des résultats de ces tests.

Infections mixtes

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

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

Généralités

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

Traitement d'association avec d'autres antibiotiques

On a démontré la synergie *in vitro* entre la Pipéracilline pour injection et certains aminosides dans certaines souches bactériennes. La pipéracilline a été utilisée avec succès avec des aminosides, surtout chez les patients dont les réactions immunitaires sont altérées. Les deux médicaments ont été administrés à pleine dose thérapeutique.

La Pipéracilline pour injection peut être associée en toute sécurité à une pénicilline résistant à la pénicillinase, p. ex., à de l'oxacilline dans le cas d'infections mixtes après avoir isolé le *Staphylococcus aureus* producteur de bêta-lactamase ainsi que des micro-organismes sensibles à la pipéracilline.

Il est possible d'administrer la Pipéracilline pour injection et une céphalosporine simultanément, à condition de vérifier à l'aide d'épreuves *in vitro* l'effet synergique ou de potentialisation de l'action antibactérienne de ces deux antibiotiques. D'après les données *in vitro*, on ne doit pas administrer la céfoxitine avec la pipéracilline dans les cas d'infections où la présence de micro-organismes produisant des bêta-lactamases déclenchables est soupçonnée ou confirmée.

CONTRE-INDICATIONS

Réactions allergiques à toute pénicilline et/ou céphalosporine lors d'un traitement antérieur.

Lorsqu'elle a été reconstituée avec la lidocaïne pour injection intramusculaire, la Pipéracilline pour injection est contre-indiquée chez les patients hypersensibles aux anesthésiques locaux du type amide.

MISES EN GARDE

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

Des manifestations de sensibilité croisée aux pénicillines et aux céphalosporines ont été signalées chez certains sujets. Avant d'instaurer un traitement par Pipéracilline pour injection, on doit procéder à une recherche précise relativement aux réactions antérieures d'hypersensibilité aux pénicillines, aux céphalosporines et aux autres allergènes.

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

DES RÉACTIONS ANAPHYLACTOÏDES GRAVES EXIGENT UN TRAITEMENT D'URGENCE À L'ÉPINÉPHRINE. ADMINISTRER AU BESOIN DE L'OXYGÈNE, DES STÉROÏDES PAR VOIE INTRA VEINEUSE; ASSURER LE DÉGAGEMENT DES VOIES AÉRIENNES, AVEC INTUBATION AU BESOIN.

On a rapporté des cas d'entéocolite mucomembraneuse, de gravité faible à dangereuse pour la vie, associée à l'utilisation d'antibiotiques avec presque tous les agents antibactériens, dont la pipéracilline. Il est important d'envisager ce diagnostic si des cas significatifs de diarrhée ou de colite surviennent durant le traitement. Les cas de gravité faible seront généralement résolus par l'arrêt du traitement seul. Toutefois, dans l'éventualité de cas d'intensité modérée à grave, on devrait envisager de les traiter à l'aide de liquides et d'électrolytes, d'un supplément protéinique et d'un médicament antibactérien oral efficace contre *Clostridium difficile* (p. ex., la vancomycine orale).

Réactions indésirables cutanées sévères

Des réactions indésirables cutanées sévères, comme une pustulose exanthématique aiguë généralisée, une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, le syndrome de Stevens-Johnson et une érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, ont été rapportées chez des patients recevant une bêtalactamine. Lorsque de telles réactions sont soupçonnées, on doit cesser le traitement par le Pipéracilline pour injection et prendre les mesures thérapeutiques ou autres qui s'imposent.

PRÉCAUTIONS

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

Des hémorragies se sont produites chez des patients qui recevaient des bêta-lactamines, y compris 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, et sont susceptibles de survenir plus souvent chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Si une leucopénie importante ou des hémorragies surviennent, il y a lieu d'interrompre l'administration de la Pipéracilline pour injection et d'instaurer le traitement approprié.

Se rappeler qu'il est possible que des micro-organismes résistants et des surinfections apparaissent, surtout au cours d'un traitement de longue durée. Si cela se produit, il faut prendre les mesures appropriées.

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

La Pipéracilline pour injection n'étant pas excrétée par voie strictement rénale, mais également par voie biliaire, elle peut être utilisée à dose réduite (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION) chez les patients dont la fonction rénale est gravement restreinte et chez les patients qui ont souffert de réactions néphrotoxiques à d'autres médicaments.

La Pipéracilline pour injection est un composé monosodique renfermant 1,85 milliéquivalent (42,5 mg) de Na⁺ par gramme en fonction du poids moléculaire (voir RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES). Il faut tenir compte de ce fait dans le traitement des patients demandant un apport sodique limité. Procéder à des déterminations périodiques des électrolytes chez les patients dont les réserves de potassium sont faibles, et se rappeler la possibilité d'une hypokaliémie chez les patients dont les réserves potassiques sont probablement faibles et qui reçoivent des diurétiques ou qui sont en cytothérapie. Au cours d'un traitement prolongé, surveiller les électrolytes et l'état cardiaque des patients dont la fonction cardiaque est altérée.

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

On a associé l'apparition d'éruptions morbilliformes à l'administration de certaines pénicillines (ampicilline, amoxicilline) dans certains cas de mononucléose infectieuse. Par conséquent, la prudence s'impose lorsque l'on administre la Pipéracilline pour injection dans le traitement des infections causées par des micro-organismes sensibles chez les patients atteints de mononucléose infectieuse.

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

Étant donnée son instabilité chimique, la Pipéracilline pour injection ne devrait pas être administrée par voie intraveineuse avec des solutions contenant uniquement du bicarbonate de soude (voir RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES : Incompatibilité). La Pipéracilline pour injection ne doit pas être ajoutée à des dérivés sanguins.

Sensibilité/résistance

Émergence de bactéries résistantes

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

Interactions médicamenteuses

L'association de la Pipéracilline pour injection à un aminoside *in vitro* peut entraîner une inactivation importante de l'aminoside ainsi utilisé.

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

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

L'usage clinique de la pipéracilline tôt en postopération a été impliqué dans la prolongation du blocage neuromusculaire par le vécuronium. Lors d'une étude clinique contrôlée, on a rapporté que les uréidopénicillines, dont la pipéracilline, prolongent l'action du vécuronium. Il est indiqué d'user de prudence lorsque la pipéracilline est utilisée en période périopératoire avec le vécuronium et d'autres agents analogues de blocage neuromusculaire.

Femmes enceintes et femmes qui allaitent

Bien que des études de reproduction effectuées chez les rates et les souris n'aient révélé aucun effet toxique sur le fœtus ni altération de la fertilité par suite de l'administration d'une dose jusqu'à 4 fois supérieure à la dose humaine, l'innocuité de la pipéracilline chez la femme enceinte n'a pas été établie. Étant donné que les études sur la reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire la nature de la réponse chez l'humain, ce médicament ne devrait être administré durant la grossesse qu'en cas de besoin nettement réel. On a constaté que ce produit traversait le placenta chez les rates.

On devra exercer une certaine prudence si on administre la Pipéracilline pour injection aux mères qui allaitent. Le produit est éliminé en faible concentration dans le lait maternel.

Enfants

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

EFFETS INDÉSIRABLES

La pipéracilline est habituellement bien tolérée. Les effets secondaires les plus fréquents ont été d'ordre local, à la suite d'une injection intraveineuse ou intramusculaire. Les effets secondaires suivants peuvent survenir :

Réactions locales

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

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

Réactions d'hypersensibilité

On a observé des éruptions et/ou le prurit chez 2,3 % des patients, ainsi que de la fièvre d'origine médicamenteuse chez 2 % des sujets (Remarque : l'incidence des éruptions et de la fièvre est plus élevée chez les patients atteints de fibrose kystique). Les réactions moins fréquentes comprenaient éruptions vésiculaires et tests de Coombs positifs. Il est rare qu'on ait signalé des réactions anaphylactoïdes (voir MISES EN GARDE). D'autres manifestations dermatologiques comme l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson et des cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (ou DRESS, acronyme de l'anglais *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) ont été rarement signalées. Ces cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ont été observés notamment lorsque la pipéracilline est administrée en association avec le tazobactam.

Gastro-intestinaux

On a observé de la diarrhée et des selles molles chez 3 % des patients. Les autres effets survenus moins fréquemment comprennent des vomissements, des nausées et de la diarrhée sanguinolente. Les colites pseudomembraneuses n'ont que rarement été signalées.

Hépatiques

Des augmentations des enzymes hépatiques [LDH, TGO (SGOT), TGP (SGPT)], l'hyperbilirubinémie et de rares cas d'hépatite cholestatique.

Rénaux

Des augmentations de la créatinine ou de l'azote uréique du sang (BUN), et de rares cas de néphrite interstitielle.

Système nerveux central

Céphalées, étourdissements, fatigue. Convulsions à doses élevées.

Lymphatique et sanguin

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

Électrolytes sériques

Chez les sujets atteints de troubles hépatiques et chez ceux soumis à une cytothérapie ou recevant des diurétiques, on a signalé de rares manifestations de diminution des concentrations sériques de potassium avec l'administration de doses élevées de la pipéracilline.

Musculosquelettiques

Relaxation musculaire prolongée dans de rares cas.

Autres

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

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

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

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie

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

Dans le cas d'infections graves, la posologie habituelle de la Pipéracilline pour injection est de 3 à 4 g aux 4 à 6 heures, en perfusion administrée sur 20 à 30 minutes. On devra alors utiliser la voie intraveineuse.

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

Posologie recommandée

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

* Un gramme de probénécide administré oralement 0,5 heure avant l'injection.

Posologie dans les cas d'insuffisance rénale (adultes)

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

** S/0 : pas d'ajustement nécessaire.

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

Nourrissons et enfants

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

Durée du traitement

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

Administration

Injection intramusculaire :

L'injection intramusculaire devrait être limitée à 2 g par site d'injection. Cette voie d'administration a été d'abord utilisée dans le traitement de patients souffrant d'infection des voies urinaires et de gonorrhées non compliquées. L'injection doit être donnée dans le quadrant externe supérieur du muscle fessier (c.-à-d., le *gluteus maximus*).

Si les résultats des examens bactériologiques et cliniques l'indiquent, administrer quotidiennement par voie intramusculaire 6 à 8 g de Pipéracilline pour injection en doses fractionnées pour commencer le traitement. En outre, on peut envisager l'administration intramusculaire du produit comme traitement d'entretien après avoir obtenu une amélioration bactériologique et clinique avec la Pipéracilline pour injection administrée par voie intraveineuse. N'utiliser le muscle deltoïde que s'il est bien formé, et ne le faire qu'avec précaution afin d'éviter de blesser le nerf radial. Ne pas donner les injections intramusculaires dans le tiers moyen ou inférieur du bras.

Injection intraveineuse (bolus) :

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

Perfusion intraveineuse :

La perfusion devrait être répartie sur une période de 20 à 40 minutes ou devrait être pratiquée de façon intermittente sur une période de 30 minutes à 2 heures. Durant la perfusion, il est souhaitable d'interrompre la solution intraveineuse primaire.

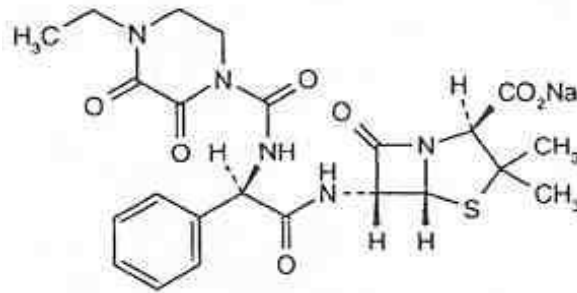
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : pipéracilline sodique

Dénomination chimique : sel monosodique 6-[[[(4-éthyle-2,3-dioxo-1-pipérazinyle)carbonyl]amino]phénylacétyl]amino]-3,3-diméthyle-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-acide carboxylique.

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{23}H_{26}N_5NaO_7S$

Masse moléculaire : 539,54 g/mol

Description : La pipéracilline sodique est une poudre cristalline, hygroscopique et lyophilisée, de couleur blanche à blanc cassé, qui est hydrosoluble. Dissoute, elle produit une solution variant d'incolore à jaune pâle. Le pH de la solution aqueuse est de 5,5 à 7,5. Son point de fusion est compris entre 185 °C et 187 °C. Très soluble dans l'eau, elle est peu soluble dans l'éthanol, très peu soluble dans l'acétone et presque insoluble dans le chloroforme et l'éther.

Composition : Les fioles contiennent la quantité de pipéracilline sodique stipulée sur l'étiquetage du produit. La teneur en sodium (Na^+), basée sur le poids moléculaire, est de 1,85 mEq/g (42,5 mg/g).

Pipéracilline pour injection en fioles de 2 g : chaque fiole contient de la pipéracilline sodique équivalent à 2 g de pipéracilline.

Pipéracilline pour injection en fioles de 3 g : chaque fiole contient de la pipéracilline sodique équivalent à 3 g de pipéracilline.

Pipéracilline pour injection en fioles de 4 g : chaque fiole contient de la pipéracilline sodique équivalent à 4 g de pipéracilline.

Pipéracilline pour injection en flacons de 40 g : chaque flacon contient de la pipéracilline sodique équivalent à 40 g de pipéracilline.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver les fioles et flacons de Pipéracilline pour injection à température ambiante contrôlée, entre 15 et 30 °C.

La Pipéracilline pour injection en fioles de 2 g, en fioles de 3 g ou en fioles de 4 g est présentée dans des fioles à usage unique. Jeter toute portion inutilisée.

La Pipéracilline pour injection en flacons de 40 g est le grand format pour pharmacies destiné à la préparation de multiples solutions à administrer par **voie intraveineuse uniquement**, en ne faisant qu'une seule ponction de prélèvement. Utiliser la solution mère reconstituée dans les 8 heures.

RECONSTITUTION

Pour administration intramusculaire

Solutions recommandées pour la reconstitution : eau stérile pour injection, USP

Tableau de reconstitution

Format de la fiole	Volume à ajouter	Volume disponible approximative	Concentration approximative
2 g	4,0 mL	5,0 mL	0,4 g/mL
3 g	6,0 mL	7,5 mL	0,4 g/mL
4 g	8,0 mL	10,0 mL	0,4 g/mL

Bien agiter jusqu'à dissolution complète du produit.

Remarque : On ne doit pas administrer plus de 2 g de pipéracilline par site d'injection intramusculaire. L'injection doit être donnée dans le quadrant externe supérieur du muscle fessier (c.-à-d. le gluteus maximus).

Pour injection ou perfusion intraveineuse

Pour l'injection ou la perfusion intraveineuse, reconstituer la Pipéracilline pour injection avec de l'eau stérile pour injection, USP.

Tableau de reconstitution

Format de la fiole	Volume à ajouter	Volume disponible approximative	Concentration approximative disponible
2 g	10 mL	11 mL	0,18 g/mL
3 g	15 mL	17 mL	0,18 g/mL
4 g	20 mL	22 mL	0,18 g/mL

Bien agiter jusqu'à dissolution complète du produit.

Tableau de reconstitution pour le flacon grand format pour pharmacies

Format du flacon	Volume à ajouter	Volume approximatif du mélange obtenu	Concentration approximative disponible
40 g	172 mL	200 mL	0,20 g/mL

Flacon grand format pour pharmacies

L'UTILISATION DES FLACONS GRAND FORMAT POUR PHARMACIES SE LIMITE AUX HÔPITAUX QUI DISPOSENT D'UN PROGRAMME RECONNU DE MÉLANGE DE SOLUTIONS INTRAVEINEUSES.

Directives pour la préparation des flacons grand format pour pharmacies :

Le flacon grand format pour pharmacies, qui ne doit être perforé qu'une seule fois, doit servir pour l'administration de plusieurs doses par voie intraveineuse. Suivant sa reconstitution, la solution doit être diluée de nouveau jusqu'à obtention du volume souhaité dans les solutions intraveineuses et les solutions d'addition indiquées ci-après. Utiliser la solution mère reconstituée dans les 8 heures et les solutions diluées dans les 24 heures si elles sont conservées à la température ambiante ou dans les 72 heures si elles sont gardées au réfrigérateur.

Solutions intraveineuses

Dextrose injectable à 5 %, USP (D₅W)

Chlorure de sodium injectable à 0,9 %, USP (SÉRUM PHYSIOLOGIQUE) [NS]

Dextrose injectable à 5 % et chlorure de sodium injectable à 0,9 % (D₅NS)

Soluté injectable de Ringer au lactate, USP

REMARQUE : Étant donnée son instabilité chimique, la Pipéracilline pour injection ne doit pas être administrée par voie intraveineuse avec des solutions contenant uniquement du bicarbonate de soude. (Voir la section INCOMPATIBILITÉ.)

STABILITÉ DES SOLUTIONS

Des études ont confirmé la stabilité chimique (pH, puissance et limpidité) des solutions pendant 24 heures à température ambiante et jusqu'à 72 heures au réfrigérateur.

La Pipéracilline pour injection est stable dans des contenants en chlorure de polyvinyle (PVC) lorsqu'elle a été reconstituée avec les diluants recommandés et diluée davantage avec les solutions intraveineuses et les solutions d'addition indiquées.

INCOMPATIBILITÉ

La Pipéracilline pour injection ne doit pas être ajoutée à des dérivés sanguins. En raison de l'instabilité chimique de la Pipéracilline pour injection, on ne doit pas l'administrer par voie intraveineuse avec des solutions ne contenant que du bicarbonate de soude.

Pour tous les produits pour usage parentéral, dans la mesure où la solution et le contenant le permettent, il faut examiner la solution pour injection avant de l'administrer afin d'en vérifier la limpidité et d'y déceler la présence de particules, précipités, coloration anormale ou fuite. Ne pas utiliser la solution si elle trouble ou si elle présente des particules, des précipités ou une coloration anormale, ou en cas de fuite. Jeter toute portion inutilisée.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

La Pipéracilline pour injection (pipéracilline sodique stérile) est présentée en fioles contenant des quantités de pipéracilline sodique équivalent à 2, 3 ou 4 grammes de pipéracilline. Boîtes de 10 fioles. Également présentée en flacons grand format pour pharmacies contenant de la pipéracilline sodique équivalent à 40 g de pipéracilline. Également proposée en boîtes de fioles à usage unique.

Codes de produit :

8685	10 fioles à usage unique de 2 g
8690	10 fioles à usage unique de 3 g
8695	10 fioles à usage unique de 4 g
8698	1 grand format pour pharmacies en flacons de 40 g

Le bouchon des fioles est exempt de latex de caoutchouc naturel.

MICROBIOLOGIE

La pipéracilline est une pénicilline bactéricide semi-synthétique à champ d'action étendu qui s'attaque aux micro-organismes aérobies et anaérobies à Gram négatif et à Gram positif. Le TABLEAU 1 énumère les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de Pipéracilline pour injection dans le cas de 47 119 isolats cliniques éprouvés *in vitro*.

TABLEAU 1
Efficacité de la pipéracilline *in vitro* contre 47 119 isolats cliniques

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

*Comprend les souches de bactéries qui produisent des bêta-lactamases et qui ne produisent pas de bêta-lactamases.

**Les valeurs dans la colonne 1 mcg/L sont fournies uniquement dans le cas des espèces pour lesquelles cette valeur constitue la concentration minimale recommandée.

Plusieurs chercheurs ont démontré que pour environ 80 % des isolats cliniques de bactéries à Gram négatif et à Gram positif éprouvés, la concentration minimale bactéricide (CMB) égalait la CMI ou en était tout au plus le double. Quant à la majorité des 20 % des isolats restants, le rapport CMB/CMI est de 4 à 1. En général, le rapport CMB/CMI de la pipéracilline est semblable à celui des aminosides. La pipéracilline détruit les isolats de *Pseudomonas* à peu près au même rythme que la céfopérazone et elle est de 2 à 4 fois plus efficace que le moxalactame.

Le Tableau 2 illustre la sensibilité de 9 725 isolats cliniques de bactéries à Gram négatif aérobies ou anaérobies à la pipéracilline. Les données furent obtenues en 1988 de 11 laboratoires hospitaliers distincts répartis à travers les États-Unis. La sensibilité des agents pathogènes à Gram positif à la pipéracilline ne fut pas incluse dans cette étude.

TABLEAU 2

Efficacité de la pipéracilline *in vitro* contre 9 725 isolats cliniques

Pourcentage d'isolats

<u>MICRO-ORGANISMES</u>	Pourcentage d'isolats			
	Totalité	S* ≤ 16 mcg/mL	I* 32-64 mcg/mL	R* ≥ 128 mcg/mL
<i>Acinetobacter</i> et espèces	281	80	18	2
<i>Bacteroides fragilis</i>	293	58	25	17
<i>Citrobacter diversus</i>	122	89	7	4
<i>Citrobacter freundii</i>	227	73	13	14
<i>Enterobacter aerogenes</i>	330	64	30	5
<i>Enterobacter cloacae</i>	599	71	21	9
<i>Escherichia coli</i>	3 500	79	9	12
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	984	81	12	7
<i>Klebsiella oxytoca</i>	205	88	6	6
<i>Morganella morganii</i>	146	81	14	5
<i>Proteus mirabilis</i>	694	96	2	2
<i>Proteus vulgaris</i>	57	98	2	0
<i>Providencia rettgeri</i>	14	100	0	0
<i>Providencia atuartii</i>	36	78	17	6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1779	89	8	4
<i>Pseudomonas</i> et espèces	195	37	39	24
<i>Serratia marcescens</i>	263	94	3	3
TOTAL (moyenne)	9 725	80	13	7

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

In vitro, la pipéracilline est efficace contre la plupart des souches d'isolats cliniques des micro-organismes suivants :

Micro-organismes aérobies et anaérobies facultatifs

Bactéries à Gram négatif :

Escherichia coli
Proteus mirabilis
*Proteus vulgaris**
*Morganella morganii** (anciennement *Proteus morganii*)
*Providencia rettgeri** (anciennement *Proteus rettgeri*)
Serratia et espèces, y compris *S. marcescens** et *S. Liquefaciens**
*Klebsiella pneumoniae**
Klebsiella et espèces
Enterobacter et espèces, y compris *E. aerogenes** et *E. cloacae**
Citrobacter et espèces, y compris *C. freundii** et *C. diversus**
Salmonella et espèces*
Shigella et espèces*
Pseudomonas aeruginosa
Pseudomonas et espèces, y compris *P. cepacia**, *P. maltophilia** et *P. fluorescens**
Acinetobacter et espèces (anciennement *Mima-Herellea*)
Haemophilus influenzae (souches ne produisant pas de bêta-lactamase)
Neisseria gonorrhoeae
*Neisseria meningitidis**
Moraxella et espèces*
Yersinia et espèces* (anciennement *Pasteurella*)

Bactéries à Gram positif :

Streptocoques du groupe D, y compris les entérocoques (*Streptococcus faecalis*,
*S. faecium**)
Streptocoques bêta-hémolytiques, y compris
Streptococcus du groupe A (*S. pyogenes**)
Streptococcus du groupe B (*S. agalactiae**)
Streptococcus pneumoniae
*Streptococcus viridans**
Staphylococcus aureus (ne produisant pas de pénicillinase)*
Staphylococcus epidermidis (ne produisant pas de pénicillinase)*

Bactéries anaérobies :

Bacteroides et espèces, y compris le groupe *B. fragilis* (*B. fragilis*, *B. vulgatus**)
Groupe non *B. fragilis* (*B. melaninogenicus**)
*B. asaccharolyticus**
Clostridium et espèces, y compris *C. perfringens** et *C. difficile**
Eubacterium et espèces*
Fusobacterium et espèces * y compris *F. necleatum** et *F. necrophorum**
Peptococcus et espèces*
Peptostreptococcus et espèces*
Veillonella et espèces*

* La pipéracilline s'est avérée active *in vitro* contre ces micro-organismes; cependant, l'efficacité clinique n'a pas encore été établie.

Certaines souches de bactéries staphylococciques et à Gram négatif peuvent inactiver la pipéracilline *in vitro*; toutefois, on a observé que cette dernière était active contre les gonocoques producteurs de bêta-lactamases.

L'épreuve *in vitro* de l'association de la pipéracilline à la gentamicine, à la tobramycine ou à l'amikacine montre une incidence élevée d'un effet synergique contre des souches de *Pseudomonas*, *Serratia*, *Klebsiella*, *Proteus* (producteur d'indole), *Providencia* et *Staphylococcus* et espèces. On a observé une synergie partielle ou de l'indifférence envers d'autres micro-organismes, y compris des souches d'*Enterobacter* et d'*Acinetobacter*. En général, les données laissent supposer que de telles associations offrent des possibilités d'application clinique dans le traitement d'infections graves causées par ces micro-organismes.

Les associations de pipéracilline avec des céphalosporines peuvent produire des effets de synergie, d'addition, d'indifférence ou d'antagonisme. L'effet produit semble dépendre de la céphalosporine et du type de micro-organisme éprouvé. Ainsi l'association de la pipéracilline à la céfamandole ou à la céfoxitine a présenté des effets de synergie, d'addition ou d'indifférence, mais non d'antagonisme, contre les souches suivantes : *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, les entérocoques et *Staphylococcus aureus*. Cependant, l'association de la pipéracilline à la céfoxitine a produit une incidence élevée d'effets antagonistes contre *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Serratia* et les souches de *Proteus* productrices d'indole; l'association de la pipéracilline à la céfamandole a présenté des effets d'addition ou d'indifférence et une faible incidence d'antagonisme.

Les épreuves effectuées chez la souris correspondent aux observations réalisées *in vitro*. L'association de la pipéracilline au moxalactame, au céfotaxime ou à la céfopérazone a manifesté une synergie limitée *in vitro* (18 à 25 % des isolats éprouvés) contre *Pseudomonas aeruginosa* et *Serratia marcescens*.

Les données laissent supposer que les associations de pipéracilline et de céphalosporine peuvent présenter des avantages cliniques, mais qu'on devrait effectuer des épreuves de sensibilité.

ÉPREUVES DE SENSIBILITÉ

L'utilisation de la méthode des disques imprégnés de 100 mcg de pipéracilline, où on mesure le diamètre des plages, donne une évaluation précise de la sensibilité *in vitro* des micro-organismes à la pipéracilline. On recommande la méthode suivante pour les disques servant à éprouver les antimicrobiens*. Les disques de 100 mcg de pipéracilline doivent être utilisés pour déterminer la sensibilité des micro-organismes à la pipéracilline. Avec ce type de méthode, un rapport de laboratoire indiquant « sensible » signifie que l'agent pathogène réagira vraisemblablement au traitement.

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

Un rapport indiquant « sensibilité intermédiaire » laisse supposer que l'agent pathogène sera sensible si on administre des doses élevées du médicament ou si l'infection est limitée aux tissus et aux liquides (p. ex., la bile, l'urine) où l'on obtient de fortes concentrations d'antibiotique. Un rapport indiquant « résistant » signifie que l'agent pathogène ne réagira probablement pas au traitement.

Dans le cas du disque de pipéracilline, une plage de 18 mm ou plus indique une sensibilité, une plage de 14 mm ou moins révèle que le micro-organisme est résistant et une plage de 15 à 17 mm indique une sensibilité de niveau intermédiaire. (Voir le TABLEAU 3.)

Les espèces *Haemophilus*, *Neisseria* et *Staphylococcus* qui donnent des plages ≥ 29 mm sont sensibles; les souches résistantes donnent des plages ≤ 28 mm. Les critères d'interprétation susmentionnés sont établis en fonction de l'utilisation de la méthode normalisée. La détermination de la sensibilité aux antibiotiques exige des méthodes rigoureuses. En effet, les antibiogrammes sont considérablement influencés si on utilise des méthodes différentes.

La méthode normalisée exige l'utilisation de micro-organismes témoins. Le disque de 100 mcg de pipéracilline devra donner des diamètres de plage entre 24 et 30 mm pour *Escherichia coli* ATCC n° 25922 et entre 25 et 33 mm pour *Pseudomonas aeruginosa* ATCC n° 27853.

Les méthodes de dilution comme celles décrites dans l'étude effectuée en collaboration internationale⁺ et la norme approuvée par la NCCLS⁺⁺ ont été utilisées pour déterminer la sensibilité des micro-organismes suivants : *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* et espèces, ainsi qu'*Acinetobacter* et espèces; ces organismes sont considérés comme sensibles si la concentration minimale inhibitrice (CMI) est inférieure ou égale à 16 mcg/mL et sont jugés résistants si la CMI est supérieure à 128 mcg/mL.

Les bactéries *Haemophilus* et *Neisseria* et espèces sont considérées sensibles si la CMI de la pipéracilline est inférieure ou égale à 1 mcg/mL. *Staphylococcus* et espèces sont jugées sensibles si la CMI de la pipéracilline est inférieure ou égale à 0,12 mcg/mL. (Voir le TABLEAU 4.)

Lorsqu'on a isolé des micro-organismes anaérobies des foyers d'infection, on recommande d'utiliser d'autres épreuves comme la méthode des disques et du bouillon modifié⁺⁺⁺, afin de déterminer la sensibilité de ces micro-organismes à une prolifération lente.

+ *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica*, Section B Suppl. 217, 1971.

++ Normes approuvées par la NCCLS : *M7-A Methods for Dilution, Antimicrobial susceptibility tests for Bacteria that grow Aerobically*, décembre 1985.

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

TABLEAU 3
Sensibilité *in vitro* d'après les disques de 100 mcg de pipéracilline

BACTÉRIE	DISQUES DE PIPÉRACILLINE de 100 mcg Diamètre de la plage (millimètres)		
	Sensible	Intermédiaire	Résistant
Toutes les bactéries à prolifération rapide sauf celles énumérées ci-dessous	≥ 18	15 à 17	≤ 14
<i>Haemophilus</i> et espèces; <i>Neisseria</i> et espèces; <i>Staphylococcus</i> et espèces.	≥ 29		≤ 28

Si on détermine les concentrations minimales inhibitrices (CMI) par les méthodes de dilutions normalisées⁺, on recommande de suivre les indications du TABLEAU 4.

+ *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica*, Section B Suppl. 217, 1971.

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

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

PHARMACOLOGIE

Les concentrations sériques atteignent leur maximum environ 30 minutes après une injection intramusculaire et immédiatement après une injection ou une perfusion intraveineuse. Chez les volontaires sains, la demi-vie sérique s'étend de 36 minutes à 1 heure et 12 minutes. Les concentrations sériques après l'administration intraveineuse (voir le Tableau 5) et la clairance rénale ne montrent pas la proportionnalité de la dose en raison de la saturation du mécanisme de sécrétion rénale.

TABLEAU 5
Concentrations sériques de pipéracilline chez des adultes sains (mcg/mL)

DOSE (g)	VOIE	2-3 min	30 min	1 h	2 h	4 h	6 h
1,0	intramusculaire	-	21,9	14,6	9,0	2,4	0,9
2,0	intramusculaire	-	36,4	25,8	20,2	5,8	3,1
2,0	intraveineuse bolus	305,1	66,8	40,2	20,1	2,6	1,4
4,0	intraveineuse bolus	412,0	116,8	92,5	38,0	8,3	3,8
6,0	intraveineuse bolus	775,0	325,0	207,6	89,8	33,2	8,1
4,0	intraveineuse perfusion (30 min)	244,0	141	105	53	15,3	3,8
6,0	intraveineuse perfusion (30 min)	353	229,0	149	73	22,2 (4,5 h)	15,8 (6,5 h)

Remarque : après une perfusion de 6 g administrée pendant 30 minutes toutes les 6 heures, les concentrations sériques moyennes maximum étaient de 420 mcg/mL au jour 4.

Administration intramusculaire (voir le Tableau 5 ci-dessus)

La Pipéracilline pour injection est rapidement absorbée après l'injection intramusculaire. Chez des volontaires sains, la concentration sérique moyenne maximum est atteinte environ 30 minutes après l'administration d'une dose unique de 2 g et est approximativement de 36 mcg/mL.

L'administration orale de 1 g de probénécide avant l'injection donne lieu à une augmentation d'environ 30 % de la concentration sérique maximum de pipéracilline. L'aire sous la courbe (ASC) s'en trouve augmentée d'environ 60 %.

La substitution de lidocaïne à 0,5 % pour l'eau stérile comme diluant lors d'une étude de pharmacocinétique intramusculaire n'a donné lieu à aucune différence significative quant à l'aire sous la courbe de concentration sérique, à la concentration sérique maximum ou à l'excrétion urinaire cumulative de pipéracilline. Toutefois, les demi-vies sériques ont été prolongées de 67 à 70 minutes à 3 g/jour, de 56 à 68 minutes à 4 g/jour, et de 52 à 59 minutes à 6 g/jour.

Administration intraveineuse (voir le Tableau 5 ci-dessus)

Chez des volontaires adultes sains, les concentrations sériques moyennes immédiatement après une injection intraveineuse sur deux à trois minutes de 2, 4 ou 6 g étaient de 305, 412 et 775 mcg/mL. Les concentrations sériques ne montrent pas de proportionnalité par rapport à la dose.

Liaison aux protéines

La liaison de la pipéracilline aux protéines sériques humaines est de 16 %.

Distribution

La pipéracilline se diffuse dans un grand nombre de tissus et de liquides organiques, y compris les os, la prostate et le cœur, et atteint des concentrations élevées dans la bile (voir le TABLEAU 6). Chez des patients ayant reçu un bolus de 4 grammes, la concentration biliaire

maximum a atteint en moyenne 3,205 mcg/mL. Elle passe dans le liquide céphalo-rachidien en présence de méninges enflammées. L'élimination de la Pipéracilline pour injection se produisant autant par voie biliaire (10 à 20 %) que par voie rénale, il est possible de l'administrer en toute sécurité à la posologie appropriée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION) dans les cas d'insuffisance rénale légère à grave et de traiter efficacement les infections hépatobiliaires.

TABLEAU 6
Diffusion de la pipéracilline dans les tissus
et les liquides de l'organisme chez l'adulte

Type de tissu ou de liquide	Concentration dans le tissu ou le liquide (mcg/mL ou mcg/g)	Moment du prélèvement (après la dose)	Dose	Concentration sérique (mcg/mL)
Tissus				
Os, atteint	25	chirurgie	300 mg/kg perfusion	385
Muscle cardiaque	113,5	10-20 min	100 mg/kg bolus intraveineux	500
Vésicule biliaire	26	1 heure	2 g par voie intraveineuse	166
Paroi intestinale (côlon)	9,3	1,5 h	2 g par voie intraveineuse	12,3
Rein, cortex	23,0-115,0	chirurgie	4 g par voie intraveineuse	PF*
Rein, partie médullaire	4,0-46,0	chirurgie	4 g par voie intraveineuse	PF*
Tissu prostatique	71,5	45 min	4 g bolus intraveineux	185
Tissu sous-cutané	120	1 h	4 g par voie intraveineuse	140
Tissu synovial	135	PF*	300 mg/kg perfusion intraveineuse	385
Tissu de plaie ou de lésion	7	1 h	2 g par voie intraveineuse	30
Liquides				
Bile	3 247	1 h	4 g par voie intraveineuse	86,7
Sécrétions bronchiques	31,4	30-45 min	4 g bolus intraveineux	196,3

Type de tissu ou de liquide	Concentration dans le tissu ou le liquide (mcg/mL ou mcg/g)	Moment du prélèvement (après la dose)	Dose	Concentration sérique (mcg/mL)
Liquide céphalo-rachidien (cas de méningite)	6,7	4,5 h au jour 2	74,3 mg/kg perfusion intraveineuse	7,5
Liquide péritonéal	35,5	2 h	50 mg/kg perfusion intraveineuse	46,6
Expectorations	10	DPF*	4-16 g/jour par voie intraveineuse ou intramusculaire	> 500
Urine	10 000	1 h	2 g par voie intramusculaire	36,4

* DONNÉES PAS FOURNIES

Excrétion

Tout comme les autres pénicillines, l'élimination de la pipéracilline se fait surtout par filtration glomérulaire et excrétion tubulaire; le produit est rapidement excrété tel quel dans l'urine à des concentrations élevées. Environ 60 % à 80 % de la dose administrée est excrétée dans l'urine au cours des 24 premières heures. Les concentrations urinaires de pipéracilline, déterminées par dosage microbiologique, étaient aussi élevées que 14 100 mcg/mL après l'injection intraveineuse d'une dose de 6 g et que 8 500 mcg/mL à la suite de l'injection intraveineuse de 4 g. Ces concentrations urinaires sont demeurées nettement supérieures à 1 000 mcg/mL entre chaque dose. La demi-vie d'élimination double chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée, et augmente de cinq à six fois dans le cas d'une insuffisance grave.

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

Divers

Les caractéristiques pharmacocinétiques chez les patients atteints de fibrose kystique diffèrent quelque peu de celles des sujets normaux : chez les premiers, la demi-vie de la pipéracilline est de plus courte durée, le volume de la diffusion est moindre et la clairance est plus élevée. Ces différences signifient qu'il faut accroître la dose ou abrégé l'intervalle entre les doses chez les patients atteints de fibrose kystique.

Bien que la pipéracilline réduise l'agrégation plaquettaire, ces effets sont inférieurs à ceux produits par la ticarcilline ou la carbénicilline administrées à des doses thérapeutiques équivalentes.

L'administration simultanée d'un aminoside et de carbénicilline ou pipéracilline chez des sujets dont la fonction rénale est normale n'a pas inactivé de façon notable l'amikacine, la gentamicine ou la tobramycine. Dans l'urine, on a observé une diminution de la concentration de la tobramycine et, dans une moindre mesure, de la gentamicine consécutive à la présence de carbénicilline ou de pipéracilline. Cet effet d'inactivation possible était supérieur avec la

carbénicilline comparativement à la pipéracilline. On n'a relevé aucune inactivation urinaire de l'amikacine par l'une ou l'autre de ces pénicillines. La signification clinique de ces observations demeure obscure.

On a effectué une étude de contrôle ultérieure auprès des patients atteints d'insuffisance rénale en phase terminale stabilisés par hémodialyse chronique périodique. On n'a observé aucune inactivation de la pipéracilline ou de la carbénicilline chez ces patients lorsqu'on a administré simultanément de la gentamicine et l'une ou l'autre de ces pénicillines. Cependant, la carbénicilline et la pipéracilline ont inactivé la gentamicine chez ces patients. La gentamicine a été inactivée quatre fois plus rapidement par la carbénicilline que par la pipéracilline.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Chez le rat, la dose létale aiguë médiane (DL₅₀) était de 2 à 3 g/kg (par voie intraveineuse), de 7 à 10 g/kg (par voie intrapéritonéale), supérieure à 10 g/kg (par voie sous-cutanée) chez les animaux âgés de 6 et de 12 semaines et de 9 g/kg (par voie sous-cutanée) chez les animaux âgés d'une semaine; chez la souris, la DL₅₀ était de 5 g/kg (par voie intraveineuse), supérieure à 10 g/kg (par voie sous-cutanée) et de 10 g/kg (par voie intrapéritonéale). Le chien a bien toléré des doses intraveineuses uniques de 2 et 4 g/kg sans présenter de modification des paramètres biochimiques et hématologiques. À 6 g/kg (par voie intraveineuse), les signes de toxicité comprenaient des vomissements, de la diarrhée, du ptyalisme et la sécrétion et l'écoulement de larmes. Un jour après l'administration du produit, on a observé des augmentations légères à moyennes des valeurs de la SGOT et de la SGPT, du nombre de globules blancs et des rapports neutrophiles-lymphocytes. Chez le singe, une seule dose intraveineuse de 4 g/kg a entraîné des altérations biochimiques et hématologiques semblables et donné lieu en plus à une augmentation moyenne de la lactico-déshydrogénase ainsi que des diminutions de la numération érythrocytaire.

Toxicité subaiguë et chronique

Les rats ayant reçu des doses intrapéritonéales quotidiennes de pipéracilline (0,5 à 2 g/kg/jour pendant 6 mois et 1 à 4 g/kg/jour pendant 1 mois) n'ont manifesté aucun signe de toxicité, sauf une diminution du gain de poids chez les femelles recevant 4 g/kg/jour seulement et chez les mâles, à tous les paliers de doses.

On a observé des résultats semblables, plus la manifestation de lésions rénales, chez les rats ayant reçu de l'ampicilline (2 g/kg/jour pendant 1 mois). On a observé une augmentation des lymphocytes, après 4 et 6 mois, chez les rats auxquels on avait administré des doses biquotidiennes de 1, 2 ou 4 g/kg/voie intrapéritonéale pendant 6 mois. L'autopsie a ensuite révélé que tous les animaux étaient atteints d'hydronéphrose unilatérale; quelques-uns présentaient une hyperplasie urétrale de la vessie, probablement due à une irritation locale.

On a administré à des chiens de la pipéracilline pendant 1 mois (jusqu'à 1 g/kg/jour) par voie intramusculaire (comparativement à l'ampicilline) et par voie intraveineuse (seule et associée à la gentamicine), et pendant 6 mois (jusqu'à 2 g/kg/jour par voie intraveineuse). Chez les chiens traités à la pipéracilline et ceux traités à l'ampicilline, on a observé des augmentations passagères

des valeurs des enzymes sériques, des augmentations du poids du foie et des reins et une légère irritation locale au point d'injection dans l'étude portant sur l'administration intramusculaire pendant 1 mois. On n'a relevé aucun autre effet toxique dans l'étude effectuée auprès de chiens adultes, ni aucune manifestation de toxicité synergique lorsque la pipéracilline était associée à la gentamicine.

Études toxicologiques particulières

L'administration quotidienne intraveineuse de 0,5 à 1 g/kg/jour à des rats pendant un mois n'a pas entraîné de perte du réflexe du pavillon de l'oreille (utilisé comme mesure de l'ototoxicité) pour des fréquences variant de 200 à 20 000 Hz.

On a administré quotidiennement, à 4 chiens, 2 g/kg du médicament par voie intraveineuse pendant 1 mois. L'examen au microscope électronique n'a pas révélé d'altérations hépatiques ou rénales attribuables au médicament. On n'a pas observé non plus d'anomalies oculaires visibles à l'œil nu ou par ophtalmoscopie directe.

Reproduction et tératologie

L'administration intraveineuse ou sous-cutanée de pipéracilline sodique (0,5, 1 ou 2 g/kg) à des souris avant l'accouplement (et aux femelles jusqu'en phase initiale de gestation), au cours de l'organogenèse ou tard pendant la gestation et durant la lactation, n'a eu aucun effet défavorable sur la réussite de la reproduction ou sur le développement de la progéniture. Les taux de survie, le poids au sevrage et le poids corporel étaient plus élevés chez la progéniture des femelles traitées que chez celle des animaux témoins.

En considérant l'exception possible d'une légère diminution du taux de survie des petits des rates ayant reçu des doses élevées, l'administration sous-cutanée de 0,25 à 1 g/kg de pipéracilline sodique pendant l'organogenèse n'a eu aucun effet défavorable sur la réussite de la reproduction ou le développement de la progéniture.

On a administré des doses intrapéritonéales de 0,5, 1,0 et 2,0 g/kg/jour à des rats (9 semaines avant l'accouplement chez les mâles et 2 semaines avant l'accouplement et jusqu'au sevrage des petits chez les femelles), ce qui n'a pas provoqué d'effets défavorables. On a cependant noté, à 2 g/kg/jour, que la période précoïtale était plus longue et que le taux de gestation était inférieur; on ne peut toutefois en tirer de conclusions définitives. On n'a pas observé chez les petits d'effets secondaires associés au développement néonatal, à la fertilité et à la capacité de reproduction, qui seraient attribuables au traitement des parents à la pipéracilline sodique.

Au cours d'études effectuées sur des lapins pour établir l'éventail des doses susceptibles d'entraîner des effets tératogènes, des doses intraveineuses de 0,25 à 1 g/kg/jour de pipéracilline sodique administrées du 6^e au 18^e jour de la gestation, ont donné lieu à des diminutions marquées de la consommation alimentaire et du poids corporel. Les taux de mortalité chez les mères et de mortalités fœtales *in utero* ont été élevés chez tous les groupes traités; cependant, les fœtus survivants n'ont présenté aucune anomalie morphologique externe. On a observé des résultats semblables chez les mères ayant reçu des doses de 1 g/kg/jour (dose unique ou 0,5 g/kg deux fois par jour) du 6^e au 8^e jour de la gestation.

Mutagénicité

La pipéracilline s'est avérée non mutagène lorsqu'on a effectué les épreuves *in vivo* relatives à la cytogénétique, au test d'Ames, à l'analyse de l'hôte médiateur (souris), à l'induction de la synthèse non prévue de l'ADN et à l'épreuve de détermination du gène létal dominant.

Irritation locale

Une injection intracutanée de 0,05 mL d'une solution de 250 à 500 mg/mL de pipéracilline a entraîné chez le rat une réaction locale semblable à celle provoquée par l'ampicilline et la carbénicilline.

Une seule instillation de 0,1 mL de 500 mg/mL de pipéracilline dans l'œil du lapin n'a produit aucune modification après 24 ou 72 heures. Des injections intramusculaires uniques ou multiples d'une solution aqueuse stérile de pipéracilline à 25, 35 ou 40 % ont engendré des effets analogues ou moindres que ceux produits par la carbénicilline.

Des injections uniques ou multiples d'une solution de pipéracilline à 25 ou 40 % dans du sérum physiologique (avec ou sans lidocaïne) ou de l'eau stérile (avec ou sans lidocaïne) ont été en général bien tolérées, bien que les solutions aqueuses aient été mieux tolérées que les solutions au sérum physiologique.

Des injections uniques de solution de pipéracilline à 40 % dans du sérum physiologique ou de l'eau stérile avec lidocaïne ont été mieux tolérées que les solutions de chlorhydrate de tétracycline à 2,5 %. Dans une autre étude effectuée sur le lapin, on a injecté trois fois par jour 0,05 mL d'une solution de 200 mg/mL dans une veine auriculaire obstruée pour une période de 3 minutes, et ce pendant trois jours. La pipéracilline s'est avérée un peu moins irritante que la carbénicilline ou l'ampicilline lorsqu'on a comparé l'incidence, l'installation ou la durée du thrombus.

Effets hématologiques

Des concentrations de pipéracilline sodique s'élevant jusqu'à 500 mg/mL n'ont pas produit *in vitro* l'hémolyse des érythrocytes du lapin; dans le cas des érythrocytes humains, l'hémolyse est survenue à des concentrations supérieures à 240 mg/mL. L'ampicilline et la carbénicilline ont provoqué l'hémolyse à des concentrations de 200 mg/mL et plus dans le cas des érythrocytes humains.

Chez la souris, le temps de saignement est demeuré inchangé à des doses intraveineuses de 250 mg/kg de pipéracilline sodique, mais a augmenté à des doses de 500 et 1 000 mg/kg. On a observé des augmentations du temps de saignement avec l'administration de 1 000 mg/kg d'ampicilline et de carbénicilline.

Ni la pipéracilline sodique, ni l'ampicilline, ni la carbénicilline n'ont influencé *in vitro* le temps de Quick et le temps de céphaline chez le lapin à des concentrations de 10^{-5} à 10^{-3} g/mL; tous les composés ont prolongé le temps de Quick et le temps de céphaline à des concentrations de 10^{-2} g/mL.

Des doses intraveineuses de 0,5 ou 1,0 g/kg des mêmes composés n'ont pas modifié le temps de Quick, mais ont diminué le temps de céphaline.

Des concentrations de pipéracilline sodique, d'ampicilline et de carbénicilline de 10^{-5} à 10^{-3} g/mL n'ont pas influencé l'agrégation plaquettaire induite par l'adénosine diphosphate ou le collagène; tous les composés ont inhibé l'agrégation à une concentration de 10^{-2} g/mL.

Réponses immunitaires possibles

Chez les cobayes, aucune sensibilisation de la peau n'est survenue à des doses de 1, 5 et 10 mg/0,5 mL de pipéracilline sodique. On n'a observé aucun signe d'anaphylaxie à des doses de 3 à 150 mg/kg chez les cobayes. Chez les lapins, les protéines conjuguées de pipéracilline sodique n'ont produit qu'un phénomène d'Arthus légèrement positif après une injection sous-cutanée. La réactivité croisée (anaphylaxie cutanée passive) de la pipéracilline sodique avec l'ampicilline ou la pénicilline G était faible, montrant 1/8 et 1/16 des titres des systèmes antigènes anticorps homologues.

BIBLIOGRAPHIE

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

11. Drusano GL, Schimpff SC and Hewitt WL.
The Acylampicillins: Mezlocillin, Piperacillin, and Azlocillin. *Reviews of Infectious Diseases* 1984; 6:13-32.
12. Duprez P, Michaux JL and Wauters G.
Febrile episodes in compromised hosts: Results with piperacillin and cefotaxime as part of empiric therapy. 20th ICAAC, New Orleans, 1980. Program and Abstracts (Abstract 483).
13. European Study Group on Antibiotic Resistance:
Susceptibility to Beta-Lactam Antibiotics in Septicemia Isolates from Twenty-Nine European Laboratories. *European Journal of Clinical Microbiology* 1987; 6(5):515-520.
14. Evans M, Wilson P, Leung T and Williams JO.
Pharmacokinetics of piperacillin following intravenous administration. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1978; 4:255-261.
15. Evans M, Leung T, Wilson P and Williams J.
Pharmacokinetics of intravenously administered antibiotics: A study of piperacillin, a new semi-synthetic penicillin. *Drugs and Experimental Clinical Research* 1979; 5(2-3):111-116.
16. Fass RJ and Helsel VL.
Comparative *In-Vitro* Activities of Apalcillin and Piperacillin Against Gram-Negative Bacilli. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1984; 26(5):660-664.
17. Fernandes CJ, Stevens DA and Ackerman VP. Comparative Antibacterial Activities of New Beta-Lactam Antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa*. *Chemotherapy* 1985; 31:292-296.
18. Francke E, Appel G and Neu H.
Pharmacokinetics of intravenous piperacillin in patients undergoing chronic hemodialysis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1979; 16(6):788-791.
19. Francke E, Prince A, Pancoast S and Neu H.
Pharmacokinetics of intravenous piperacillin in patients undergoing chronic hemodialysis and in patients with cystic fibrosis. *Current Chemotherapy and Infectious Disease. Proceedings of the 11th ICC and 19th ICAAC, 1979, 1980*; 1:308-310.
20. Fuentes del Toro S, Gomez A, Fuentes del Toro MA, Dasauld MC and Echeverria E.
Evaluation of piperacillin sodium in patients with gram-negative infections. 19th ICAAC, Boston, 1979. Program and Abstracts (Abstract 828).
21. Gentry LO, Jensek JJ and Natelson EA.
Effects of sodium piperacillin on coagulation of platelet function in normal human volunteers.
20th ICAAC, New Orleans, 1980. Program and Abstracts (Abstract 760).

22. Giron JA, Meyers BR, Hirschman SZ, et al.
Pharmacokinetics of piperacillin in patients with moderate renal failure and in patients undergoing hemodialysis.
Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1981; 19:279-283.
23. Green L, Dick JD, Goldberger SP, et al.
Prolonged elimination of piperacillin in a patient with renal and liver failure.
Drug Intelligence and Clinical Pharmacy 1985; 19:427-429.
24. Hewitt WL, Murphy W, Winston O and Young L.
Comparative efficacy and toxicity of piperacillin/amikacin versus carbenicillin/amikacin in granulocytopenic patients.
20th ICAAC, New Orleans, 1980. Program and Abstracts (Abstract 484).
25. Hoffler O, Koeppe P, Jansen R.
Piperacillin: pharmacokinetics in patients with normal and impaired renal function in: Siegenthaler W., Bankert K (eds). Proceedings of a Symposium held at the Max-Planck-Institute for Biochemistry, Martinsried-Munich, 24-25 April, 1980; 115-122.
26. Hoiby N, Bremmelgaard A and Schouenborg P.
In vitro Activity of Azlocillin, Carbenicillin, Mezlocillin and Piperacillin against *Pseudomonas aeruginosa*.
Scandinavian Journal of Infectious Diseases 1981; Suppl. 29:27-30.
27. Lida K, Hirata S, Nakamuta S, et al.
Inhibition of cell division of *Escherichia coli* by a new synthetic penicillin, piperacillin.
Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1978; 14:257-266.
28. Korvick J, Yu VL and Hilf M.
Susceptibility of 100 Blood Isolates of *Pseudomonas aeruginosa* to 19 Antipseudomonal Antibiotics: Old and New.
Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 1987; 7:107-111.
29. Kluge RM and Gainer RB.
Clinical effectiveness of piperacillin sodium in serious gram-negative and anaerobic infections.
Current Chemotherapy and Infectious Disease. Proceedings of 11th ICC and 19th ICAAC, 1980; 1:290-291.
30. Kwok FW, Welling PG, Bundtzen RW, Madsen PO and Craig WA.
Piperacillin pharmacokinetics in patients with varying renal function.
20th ICAAC, New Orleans, 1980. Program and Abstracts (Abstract 759).
31. Lange H, Baier R, Fleischmann N, et al.
Elimination of piperacillin in renal impairment.

Current Chemotherapy and Immunotherapy, Proceedings of the 12th International Congress of Chemotherapy, Florence, Italy, 19-24 July 1981. Washington, D.C., American Society for Microbiology, pp. 673-675.

32. Limson BM, Guanlao RF and Depakakibo KZ.
Piperacillin in the treatment of bacteremia and bacterial endocarditis. *Current Chemotherapy and Infectious Disease, Proceedings of 11th ICC and 19th ICAAC, 1980; 1:297-299.*
33. Linglof TO, Cars O and Nordbring F.
Piperacillin in the treatment of severe infections: Clinical evaluation and pharmacokinetics in serum, wound fluid and subcutaneous tissues. *Current Chemotherapy and Infectious Disease, Proceedings of 11th ICC and 19th ICAAC, 1980; 1:285-287.*
34. Lutz FB and Mogabgag WJ.
Therapeutic efficacy of piperacillin in serious infections in adults.
18th ICAAC, Atlanta, 1978. Program and Abstracts (Abstract 303).
35. Marier RL and Sanders CV.
Piperacillin vs carbenicillin in the therapy of severe infections.
20th ICAAC, New Orleans, 1980. Program and Abstracts (Abstract 481).
36. Morrison A, Batra VK.
Pharmacokinetics of piperacillin sodium in man.
Drugs Under Experimental and Clinical Research 1979; 5:105-110.
37. Morrison JA, Dornbush AC, Sathe SS, et al.
Pharmacokinetics of piperacillin sodium in patients with various degrees of impaired renal function.
Drugs Under Experimental and Clinical Research 1981; 7:415-419.
38. Meyers B, Hirschman S, Strougo L and Srulevitch E.
Comparative study of piperacillin, ticarcillin and carbenicillin therapeutics.
Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1980; 17(4):609-611.
39. Noguchi H, Matsuhashi M and Mitsuhashi S.
Comparative studies of penicillin-binding proteins in *Pseudomonas aeruginosa* and *E. coli*.
European Journal of Biochemistry 1979; 100:41-49.
40. Noguchi H, Matsuhashi M, Nikaido T, et al.
Affinities of beta-lactam antibiotics to bind to penicillin-binding protein in *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* in relation to their antibacterial potencies, in: Mitsuhashi S(ed): *Microbial Drug Resistance*, Baltimore, University Park Press, vol. 2, 1979; 361-387.
41. Patzer J, Walkiewicz R and Dzierzanowska D.
Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from hospitalized children.
Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1986; 18:45-49.

42. Philippon A.
Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to Beta-lactam Antibiotics, *chemotherapie IV*(6). 1985; 424-428.
43. Prince AS and Neu HC.
Use of piperacillin, a semi-synthetic penicillin in the therapy of acute exacerbations of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis.
Journal of Pediatrics 1980; 9(1):148-151.
44. Prince AS, Pancoast SJ and Neu HC.
Efficacy of piperacillin in the therapy of serious infections.
Current Chemotherapy and Infectious Disease, Proceedings of 11th ICC and 19th ICAAC, 1980; 1:295-296.
45. Sander S, Bergan T and Fossberg E.
Piperacillin in the treatment of urinary tract infections.
Chemotherapy (Basel) 1980; 26:141-144.
46. Santos JI, Wenerstrom G, Saxon BJ and Matsen JM.
Use of piperacillin as initial or supplanting therapy in serious bacterial infections.
Current Chemotherapy and Infectious Disease. Proceedings of 11th ICC and 19th ICAAC, 1980; 1:287-289.
47. Schoutens E, Potvliege and Yourassowsky E.
Intramuscular piperacillin sodium in uncomplicated lower urinary tract infections: Evaluation of safety, clinical and bacteriological responses and blood levels.
Current Therapeutic Research 1979; 26(6):848-855.
48. Shishido H and Matsumoto K.
Meningitis due to *Haemophilus influenzae* type E Biotype 4.
Journal of Clinical Microbiology 1979; 10(6):926-927.
49. Silbermann M, Heiderdellman H, Kluge D, Reibetanz I and Dashner FD.
Concentration of piperacillin and cefotaxime in human muscle and fat tissue.
20th ICAAC, New Orleans, 1980. Program and Abstracts (Abstract 755).
50. Simon GL, Snyderman DR, Tally FP and Gorbach SL. Clinical trial of piperacillin with acquisition of resistance by *Pseudomonas* and clinical relapse. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1980; 18(1):167-170.
51. Spiceland JR, Bernhardt L, Simberkoff MS and Rahal JJ. Mezlocillin and piperacillin: A comparative clinical evaluation.
Current Chemotherapy and Infectious Disease, Proceedings of 11th ICC and 19th ICAAC, 1980; 1:293-294.

52. Stobberingh EE, Philips JMH, Houben AW and van Boven CPA.
A Regional Survey of the Resistance to Beta-Lactam Antibiotics in Clinical Isolates of (Facultative) Aerobic Micro-organisms. *Drugs* 1988; 35 (Suppl. 2):41-44.
53. Thadepalli H, Rao B, White D and Bach V.
Clinical evaluation of piperacillin. *Chemotherapy* 1980; 26:377-383.
54. Tjandramaga TB, Mullie A, Verbesselt R, De Schepper PJ and Verbist L.
Piperacillin: Human pharmacokinetics after intravenous and intramuscular administration. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1978; 14(6):829-837.
55. Tjandramaga TB, Verbesselt R, De Schepper PJ, Verberckomoes R and Verbist L.
Piperacillin elimination kinetics in renal insufficiency.
20th ICAAC, New Orleans, 1980. Program and Abstracts (Abstract 758).
56. Tunn U and Adam D.
Diffusion and pharmacokinetics of piperacillin in prostatic tissue.
Current Chemotherapy and Infectious Disease. Proceedings of the 11th ICC and 19th ICAAC, 1980; 1:305-306.
57. Tunn U and Adam D.
Piperacillin levels in renal tissue in patients.
20th ICAAC, New Orleans, 1980. Program and Abstracts (Abstract 756).
58. Umana G, Torres H and Prada G.
Piperacillin in the treatment of bacterial infections in adults.
20th ICAAC, New Orleans, 1980. Program and Abstracts (Abstract 480).
59. Van Blerk PJP, Block CS, Yourassowsky E, Schoutens E, Sander S and Bergan T. Efficacy, safety and tolerance of piperacillin sodium in patients with urinary tract infections. *Current Chemotherapy and Infectious Disease, Proceedings of 11th ICC and 19th ICAAC*, 1980; 1:291-293.
60. Viollier AF, Standiford HC, Drusanto GL, et al.
Comparative pharmacokinetics and serum bactericidal activity of mezlocillin; ticarcillin, and piperacillin, with and without gentamicin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1985; 15:597-606.
61. Viray-Zarbo L, Del Casal M and Gooding PG.
Piperacillin sodium in the clinical treatment of beta-lactamase positive and negative *Neisseria gonorrhoeae*. 20th ICAAC, New Orleans, 1980. Program and Abstracts (Abstract 482).
62. Wade J, Schimpff S, Newman K, Standiford H, Fortner C, Young V and Wiernik P.
Piperacillin, moxalactam or ticarcillin plus amikacin: Double blind comparisons of empiric antibiotic therapy for febrile granulocytopenic patients.
20th ICAAC, New Orleans, 1980. Program and Abstracts (Abstract 485).

63. Wessely J and Fekete F.
The treatment of biliary infections.
20th ICAAC, New Orleans, 1980. Program and Abstracts (Abstract 479).
64. Wilson C, Greenwood G, Remington JS and Vosti KL.
Neutropenia after consecutive treatment courses with nafcillin and piperacillin.
Lancet May 26, 1979; 8126:1150.
65. Winston DJ, Murphy W, Young LS and Hewitt WL.
Piperacillin therapy for serious bacterial infections.
American Journal of Medicine 1980; 69:255-261.
66. Wittmann DH and Schassan HH.
Bone levels, tissue fluid and peritoneal fluid measurements following piperacillin administration. 20th ICAAC, New Orleans, 1980. Program and Abstracts (Abstract 757).
67. Yang S.
Piperacillin in patients with serious infections.
20th ICAAC, New Orleans, 1980. Program and Abstracts (Abstract 478).
68. Kuck NA and Redin GS.
In-vitro and *in-vivo* activity of piperacillin, a new broad-spectrum semi-synthetic penicillin.
The Journal of Antibiotics, XXXI: No. 11, November, 1978.
69. Baier R and Puppel H. *In vitro* studies with piperacillin. Comparison with other beta-lactam antibiotics against enterobacteriaceae and *P. aeruginosa*. Medizinische Klinik 1979.
70. Shah PP, Briedis DJ, Robson HG and Conterato JP.
In-vitro activity of piperacillin compared with that of carbenicillin, ticarcillin, ampicillin, cephalothin, and cefamandole against *Pseudomonas aeruginosa* and enterobacteriaceae.
Antimicrobial Agents and Chemotherapy March 1979; 15:No. 3, 345-350.
71. De Schepper PJ, Tjandramaga TB, Gooding PG and Joy VA.
Piperacillin - A review of pharmacokinetic and clinical aspects.
Italian Congress of Clinical Pharmacology, Taormina (Italy) 1978.
72. Kurtz TO, Winston DJ, Martin WJ, Young LS and Hewitt WIL.
Comparative *In-vitro* activity of moxalactam (LY127935), other beta-lactam antibiotics, and aminoglycosides.
Current Microbiology 1980; Vol. 4: 239-243.
73. Kurtz TO, Winston DJ, Bruckner DA, Martin WJ.
Comparative *In-vitro* synergistic activity of new beta-lactam antimicrobial agents and amikacin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Serratia marcescens*.
Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1981; 20: No.2, 239-243, August.

74. Reed MD, Bertino JS, Aronoff SC, Husak MP, Blumer JL and Speck WT. Efficacy and pharmacokinetics of piperacillin in patients with cystic fibrosis. Rainbow Babies and Children's Hospital, Cleveland, Ohio.
75. Sanders WE, Sanders CC. Inducible β -Lactamases: Clinical and Epidemiologic Implications for Use of Newer Cephalosporins. Reviews of Infectious Diseases July-August 1988 Vol. 10: No. 4, 830-849.
76. NCCLS Approved Standard M7-A: Methods for Dilution, Antimicrobial Susceptibility. Approved Standard, December 1985.
77. NCCLS Approved Standard M2-A3: Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests - Third Edition; Approved Standard, December, 1984.
78. Pipracil (pipéracilline sodique stérile USP), Monographie de produit. Lederle/Cyanamid Canada Inc., 15 juillet 1992.
79. Pipéracilline pour injection (pipéracilline sodique), 2 g, 3 g et 4 g de pipéracilline par flacon, Norme d'Hospira, Monographie de produit. Corporation de soins de la santé Hospira, 8 mars 2018, Numéro de contrôle : 203911.

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

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr Pipéracilline pour injection

USP

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

Pourquoi utilise-t-on la Pipéracilline pour injection?

La Pipéracilline pour injection est utilisée pour lutter contre les infections.

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

Comment la Pipéracilline pour injection agit-elle?

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

Quels sont les ingrédients de la Pipéracilline pour injection?

Ingrédient médicamenteux : pipéracilline sodique

Ingrédients non médicamenteux : aucuns

Sous quelles formes se présente la Pipéracilline pour injection?

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

La Pipéracilline pour injection ne doit pas être utilisée si :

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

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

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

Autres mises en garde :

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

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

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

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

Comment prendre la Pipéracilline pour injection?

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

Dose chez l'adulte :

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

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

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

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

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

Surdose :

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

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

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

Effets secondaires possibles :

- Rougeur, enflure ou ecchymoses au point d'injection
- Caillot sanguin dans une veine
- Fièvre
- Réaction allergique

- Éruption cutanée, rougeur ou démangeaisons sur tout le corps, décoloration de la peau ou d'autres problèmes cutanés
- Diarrhée
- Maux de tête
- Étourdissements
- Fatigue
- Convulsions (avec de fortes doses)

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et sollicitez immédiatement des soins médicaux
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
<p>Réactions indésirables cutanées sévères (réactions cutanées sévères qui peuvent aussi toucher d'autres organes) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • desquamation (peau qui pèle), écailles ou formation de cloques (contenant ou non du pus) pouvant aussi toucher les yeux, la bouche, le nez ou les parties génitales; démangeaisons, éruption cutanée sévère, bosses sous la peau, douleur cutanée, coloration rouge, jaune ou violacée de la peau; • enflure et rougeur des yeux ou du visage; • symptômes ressemblant à ceux de la grippe, fièvre, frissons, courbatures, gonflement des glandes, toux; • essoufflement, douleur ou inconfort dans la poitrine. 			√

Déclaration des effets secondaires

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

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

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

Conservation :

La Pipéracilline pour injection doit être conservée à la température ambiante contrôlée, entre 15 °C et 30 °C. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur la Pipéracilline pour injection :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>) ou en communiquant avec le commanditaire, Fresenius Kabi Canada Ltée, au 1 877 821-7724.

Le présent feuillet a été rédigé par :

Fresenius Kabi Canada Ltée
165 Galaxy Blvd, bureau 100
Toronto, ON M9W 0C8

Dernière révision : 14 avril 2020