

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

^{Pr} Pipéracilline et Tazobactam Pour Injection

Préparation en poudre lyophilisée pour injection

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

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

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

Pour usage intraveineux Seulement

USP

Antibiotique / inhibiteur de β -lactamases

Apotex Inc.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario) M9L 1T9

DATE DE RÉVISION:
23 decembre 2020

Control No.: 242434

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	16
SURDOSAGE.....	20
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	21
CONSERVATION ET STABILITÉ	24
CONSIGNES PARTICULIÈRES CONCERNANT LA MANUTENTION	24
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET PRÉSENTATION	24
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	25
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	26
MICROBIOLOGIE.....	31
TOXICOLOGIE	35
RÉFÉRENCES	39
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L’INTENTION DES PATIENTS....	42

Pr Pipéracilline et Tazobactam Pour Injection

(Préparation de pipéracilline sodique et de tazobactam sodique)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Parentérale (intraveineuse)	Poudre lyophilisée pour injection 2,25 g/feuille (2 g pipéracilline sous forme de pipéracilline sodique, 0,25 g tazobactam sous forme de tazobactam sodique) 3.375 g/feuille (3 g pipéracilline sous forme de pipéracilline sodique, 0,375 g tazobactam sous forme de tazobactam sodique) 4.5 g/feuille (4 g pipéracilline sous forme de pipéracilline sodique, 0,5 g tazobactam sous forme de tazobactam sodique)	Cette préparation ne contient aucun ingrédient non médicamenteux

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

La préparation Pipéracilline et Tazobactam pour injection (préparation de pipéracilline sodique et de tazobactam sodique) est indiquée dans le traitement de patients souffrant d'infections bactériennes locales et/ou généralisées 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 :

Appendicite (compliquée par une rupture ou la formation d'un abcès) et péritonite causées par les souches d'*Escherichia coli* productrices de β -lactamases et résistantes à la pipéracilline ou par les bactéries du groupe *Bacteroides fragilis*.

b) INFECTIONS DE LA PEAU ET DES ANNEXES CUTANÉES

Les infections de la peau et des annexes cutanées (avec ou sans complication), y compris cellulite,

abcès cutanés, infections du pied chez le diabétique et infections ischémiques aiguës causées par des souches de *Staphylococcus aureus* productrices de β -lactamases et résistantes à la pipéracilline (souches non résistantes à la méthicilline).

c) INFECTIONS GYNÉCOLOGIQUES

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

d) INFECTIONS DES VOIES RESPIRATOIRES INFÉRIEURES EXTRA-HOSPITALIÈRES

Pneumonie extra-hospitalière (d'intensité modérée seulement) cause 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 la préparation Pipéracilline et Tazobactam pour injection ne soit indiquée que pour les affections mentionnées ci-dessus, les infections causées par des microorganismes sensibles à la pipéracilline répondent aussi au traitement par 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 l'association pipéracilline et tazobactam ne devrait pas nécessiter l'ajout d'un autre antibiotique.

La préparation 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 la préparation 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 MODE D'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

La préparation Pipéracilline et Tazobactam pour injection (préparation de pipéracilline sodique et de tazobactam sodique) est contre-indiquée :

- 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 **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** pour connaître la liste complète des ingrédients.
- Chez les patients ayant des antécédents de réactions allergiques à n'importe quelle pénicilline ou céphalosporine ou aux inhibiteurs de β -lactamases.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

- On a signalé des réactions d'hypersensibilité (réaction anaphylactoïde, réaction anaphylactique, choc anaphylactoïde, choc anaphylactique) graves et parfois fatales chez des sujets traités par les pénicillines. Ces réactions sont plus susceptibles de survenir chez les sujets ayant des antécédents de sensibilité à de multiples allergènes. On a signalé des cas où des sujets ayant des antécédents d'hypersensibilité à la pénicilline ont manifesté des réactions d'hypersensibilité graves lors d'un traitement par les céphalosporines.
- Avant toute thérapie par la préparation Pipéracilline et Tazobactam pour injection (préparation stérile de pipéracilline sodique et de 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 et Tazobactam pour injection, il faut cesser l'administration de l'antibiotique et entreprendre un traitement approprié. Des réactions anaphylactaïdes 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, par la préparation Pipéracilline et Tazobactam pour injection ne doit pas être administré par voie intraveineuse avec des solutions ne contenant **que** du bicarbonate de sodium (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Administration, Reconstitution**).

La préparation 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**).

Réactions cutanées graves

Des réactions cutanées graves, comme une pustulose exanthématique aiguë généralisée, un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS), un syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et une nécrolyse épidermique toxique (NET) ont été signalées en association avec un traitement par des bêta-lactamines. En cas de réaction cutanée grave soupçonnée, interrompre le traitement par PIPÉRACILLINE ET TAZOBACTAM POUR INJECTION. Administrer un traitement approprié et prendre les mesures qui conviennent.

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 par la préparation pipéracilline / tazobactam. Les MACD sont de gravité variable pouvant aller d'une diarrhée légère à une colite mortelle. Il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée, ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de mégacolon toxique ou de perforation du côlon après l'administration d'un agent antibactérien. Des cas de MACD ont été signales

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 MODE D'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**).

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 la préparation Pipéracilline et Tazobactam pour injection que si les bienfaits prévus l'emportent sur les risques possibles pour elle et le fœtus.

Femmes qui allaitent : La prudence est de mise lorsqu'on administre la préparation Pipéracilline et Tazobactam pour injection aux mères qui allaitent. La pipéracilline est excrétée en faibles concentrations dans le lait maternel; les concentrations de tazobactam dans le lait maternel n'ont pas encore été étudiées. Les femmes qui allaitent ne devraient recevoir le 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 médicament chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

Personnes âgées (> 65 ans) : Les patients âgés de plus de 65 ans ne sont pas exposés à un risque plus élevé de manifester des réactions indésirables en raison de leur âge. Toutefois, la posologie doit être adaptée en présence d'insuffisance rénale (**voir la section 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.

La préparation Pipéracilline et Tazobactam pour injection renferme 54,28 mg (2,36 mEq) de sodium par gramme de pipéracilline contenue dans la préparation. Aux doses habituelles recommandées, les patients devraient recevoir entre 651 et 868 mg/jour (entre 28,3 et 37,7 mEq)

de sodium. La population âgée peut répondre à une surcharge sodique par une faible natrurie. Cette réaction peut s'avérer importante sur le plan clinique en présence de certaines maladies telles que l'insuffisance cardiaque.

On sait que ce La préparation Pipéracilline sodique/tazobactam sodique est fortement éliminé par les reins; par conséquent, le risque de réactions toxiques à ce médicament peut être plus élevé chez les patients atteints d'un dysfonctionnement rénal. Étant donné que les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale, il est recommandé d'user de prudence dans le choix de la dose. Chez ces patients, il pourrait être utile de surveiller la fonction rénale.

Surveillance et épreuves de laboratoire

La préparation Pipéracilline et Tazobactam pour injection renferme en tout 2,36 mEq (54.28 mg) de sodium (Na⁺) par gramme de pipéracilline contenue dans l'association médicamenteuse. Il faut en tenir compte lorsqu'on traite un patient dont l'état requiert un régime hyposodé. Il faut évaluer périodiquement les électrolytes chez le patient dont les réserves potassiques sont basses et se rappeler la possibilité d'une hypokaliémie chez le patient dont les réserves potassiques sont potentiellement basses et qui subit un traitement cytotoxique ou prend un diurétique.

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

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

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables 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)

Au cours d'études de phase III menées dans le cadre d'investigations cliniques, 2621 patients de différents pays ont été traités par la préparation stérile de pipéracilline sodique et de tazobactam sodique. Lors des principaux essais cliniques réalisés 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 à l'échelle mondiale, on a cessé le traitement par la préparation stérile de pipéracilline sodique et de tazobactam sodique à cause des réactions indésirables touchant principalement la peau (1,3 %), notamment des éruptions cutanées et du prurit; l'appareil gastro-intestinal (0,9 %), dont la diarrhée, les nausées et les vomissements, ainsi que des réactions allergiques (0,5 %).

Parmi les effets indésirables localisés qui ont été signalés, sans égard à leur lien avec le traitement par la préparation Pipéracilline et Tazobactam pour injection, citons la phlébite (1,3 %), les réactions au point d'injection (0,5 %), la douleur (0,2 %), l'inflammation (0,2 %), la thrombophlébite (0,2 %) et l'œdème (0,1 %).

Selon les résultats des études menées en Amérique du Nord (n = 1063 patients), les effets indésirables dont l'incidence était la plus élevée, sans égard à leur lien avec le traitement par la préparation stérile de pipéracilline sodique et de tazobactam sodique, comprenaient les suivants : diarrhée (11,3 %), céphalées (7,7 %), constipation (7,7 %), nausées (6,9 %), insomnie (6,6 %), éruptions cutanées (4,2 %), dont 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 %), douleurs (1,7 %), candidose (1,6 %), hypertension (1,6 %), étourdissements (1,4 %), douleurs abdominales (1,3 %), douleurs thoraciques (1,3 %), œdème (1,2 %), anxiété (1,2 %), rhinite (1,2 %) et 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 %) 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 %), oedème 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 %), oedème périphérique (1,8 %), gonflement de l'abdomen (1,4 %), maux de tête (1,4 %), constipation (1,4 %), anomalies de la

¹fonction 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 effets indésirables systémiques signalés en clinique chez 1,0 % des patients ou moins sont énumérés ci-dessous selon le système ou l'appareil touché :

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

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

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

Troubles oculaires: photophobie.

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

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

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

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

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

Troubles psychiatriques : confusion, hallucinations, dépression.

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

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

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : oedème 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, oedème 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, la préparation Pipéracilline et Tazobactam pour injection et l'aminoside doivent être administrés séparément. On a toutefois observé que la préparation Pipéracilline et Tazobactam pour injection est compatible *in vitro* avec l'amikacine et la gentamicine lorsque le mélange est effectué dans certains solvants et selon des concentrations précises pour l'administration simultanée à l'aide d'une tubulure en Y (**voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Posologie recommandée et réglage posologique**).

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 sodique/tazobactam sodique 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 préparation stérile de pipéracilline sodique et de tazobactam sodique et de probénécide prolonge la demi-vie de la pipéracilline (21%) et celle du tazobactam (71 %) et diminue la clairance rénale de la pipéracilline et du tazobactam, les concentrations

plasmatiques maximales de chacun de ces médicaments n'étant toutefois pas modifiées.

Vancomycine

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre la préparation stérile de pipéracilline sodique et de tazobactam sodique 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 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. La préparation Piperacillin et de Tazobactam pour injection 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**).

La solution de Ringer lactate n'est pas compatible avec la formulation de Piperacillin et de 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 la préparation Piperacilline et Tazobactam pour injection peut entraîner des résultats faussement positifs lorsqu'on détermine la glycosurie à l'aide de la méthode par réduction du cuivre (CLINITEST^{MD*}). On recommande d'employer un test glycosurique enzymatique utilisant la glucoseoxydase comme réactif (comme

DIASTIX^{MD†} ou TES-TAPE^{MD‡}).

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 (préparation stérile de pipéracilline sodique et de 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 Pipéracilline sodique/tazobactam sodique (4 g de pipéracilline sodique/0,5 g de tazobactam sodique) administrée toutes les 8 heures.

Pneumonie nosocomiale

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

Puisque les bêta-lactamines entraînent l'inactivation *in vitro* des aminosides, la préparation Pipéracilline et Tazobactam pour injection et l'aminoside devraient être reconstitués et dilués séparément lorsqu'un traitement concomitant avec un aminoside est indiqué (**voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Aminocides**).

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

Pour les cas où il est préférable d'administrer Pipéracilline et Tazobactam pour injection et un aminoside simultanément, on a démontré, pour l'administration simultanée à l'aide d'une tubulure

en Y, la compatibilité de la préparation de Pipéracilline et Tazobactam pour injection fournie en fioles avec les aminosides suivants, conformément aux instructions données ci-dessous.

Étant donné que les bêtalactamines entraînent in vitro l'inactivation des aminosides, on doit reconstituer et diluer séparément la préparation de Pipéracilline et Tazobactam pour injection et celle de l'aminoside lorsqu'un traitement concomitant par ces deux médicaments est indiqué (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Insuffisance rénale

En présence d'insuffisance rénale, on doit adapter la dose à administrer par voie intraveineuse selon la gravité du dysfonctionnement rénal. Chez les patients atteints de pneumonie nosocomiale recevant un traitement concomitant incluant l'aminoside, on doit adapter la dose de l'aminoside selon les recommandations concernant l'administration de ce médicament. Les doses quotidiennes recommandées de Pipéracilline et Tazobactam pour injection chez les insuffisants rénaux sont les suivantes :

Posologies recommandées de Pipéracilline et Tazobactam pour injection chez les patients ayant une fonction rénale normale ou atteints d'insuffisance rénale (exprimées en grammes totaux de pipéracilline/tazobactam)

Fonction rénale (clairance de la créatinine, 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
de 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
DPAC***	2,25 g toutes les 12 h	2,25 g toutes les 8 h

* Clairance de la créatinine pour les patients ne recevant pas d'hémodialyse.

** Administrer 0,75 g après chaque séance de dialyse les jours d'hémodialyse

*** DPCA = dialyse péritonéale continue ambulatoire

Chez les patients sous hémodialyse, la dose maximale de la préparation Pipéracilline et

Tazobactam pour injection est de 2,25 g (2, 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, g de pipéracilline sodique/0,25 g de tazobactam sodique), toutes les huit heures, pour la pneumonie nosocomiale. De plus, étant donné que l'hémodialyse élimine de 30 % à 40 % de la dose de la préparation Pipéracilline et Tazobactam pour injection en quatre heures une dose additionnelle de 0,75 g (0,67 g de pipéracilline sodique/0,08 g de tazobactam sodique) après chaque séance de dialyse. En présence d'insuffisance rénale, la détermination des taux sériques de Pipéracilline et Tazobactam pour injection permettra de mieux adapter la dose.

L'adaptation de la posologie est fondée sur les données pharmacocinétiques. Aucune étude clinique portant sur l'administration de Pipéracilline sodique/tazobactam sodique n'a été menée chez des insuffisants rénaux.

Durée du traitement

Le traitement par Pipéracilline et Tazobactam pour injection traitement dure habituellement de sept à dix jours. Toutefois, il est recommandé de poursuivre ce traitement pendant 7 à 14 jours dans les cas de pneumonie nosocomiale. Dans tous les cas, la durée du traitement doit être déterminée en fonction de la gravité de l'infection et de l'évolution de l'état du patient sur les plans clinique et bactériologique.

Administration

La préparation Pipéracilline et Tazobactam pour injection doit être administrée par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

Reconstitution de la solution

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

Reconstitution

Taille de la fiole (pipéracilline/tazobactam)	Quantité 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)
4,5 g (4 g/0,5 g)	20 mL	23,15 mL	0,194 g/mL (0,172 g/mL/0,022 g/mL)

Reconstituer Pipéracilline et Tazobactam pour injection avec 5 mL d'un <i>diluant de reconstitution compatible</i> (de la liste ci-dessous) pour chaque gramme de pipéracilline.	Diluer de nouveau la solution reconstituée de Pipéracilline et Tazobactam avec 50 mL à 150 mL d'une <i>solution de diluant compatible pour administration intraveineuse</i> (de la liste ci-dessous).
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* Dextrose à 5 % pour injection * Le volume maximal recommandé d'eau stérile pour injection est de 50 mL par dose
Solution de chlorure de sodium bactériostatique (avec alcool benzylique) 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 compatible avec Pipéracilline sodique/tazobactam sodique poudre pour injection.

Perfusion intraveineuse intermittente – Reconstituer selon la méthode décrite précédemment avec 5 mL de l'un des diluants compatibles par gramme de pipéracilline et diluer davantage la solution reconstituée dans le volume souhaité (au moins 50 mL). Cette solution diluée doit être utilisée immédiatement. Administrer par perfusion pendant au moins 30 minutes. Pendant la perfusion, il est préférable de cesser l'administration de la solution de perfusion initiale.

Stabilité de la préparation Pipéracilline et Tazobactam pour injection après la reconstitution

La préparation Pipéracilline et Tazobactam pour injection demeure stable dans les contenants de verre et de plastique (seringues de plastique, tubulures et sacs pour perfusion intraveineuse) lorsque la solution a été reconstituée avec un diluant acceptable.

Des études sur la stabilité ont montré que, dans des fioles de verre, la solution de Pipéracilline et Tazobactam pour injection conservait sa stabilité chimique [puissance, pH de la solution reconstituée, aspect et description, et limpidité de la solution] 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 toute portion inutilisée si la solution a été gardée pendant plus de 24 heures à la température ambiante ou de 48 heures au réfrigérateur.

POUR DES CONSIDÉRATIONS D'ORDRE MICROBIEN, ON RECOMMANDE

HABITUELLEMENT D'ADMINISTRER LES MÉLANGES INTRAVEINEUX EN L'ESPACE DE 24 HEURES S'ILS ONT ÉTÉ GARDÉS À LA TEMPÉRATURE AMBIANTE OU DE 72 HEURES S'ILS ONT ÉTÉ RÉFRIGÉRÉS (2 - 8 °C).

Les études sur la stabilité de de la solution de Pipéracilline et Tazobactam pour injection en 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.

Comme c'est le cas de tous les produits médicamenteux à administration parentérale, on doit inspecter visuellement les mélanges pour perfusion intraveineuse pour vérifier leur clarté, la présence de particules, de précipités, d'une décoloration et de fuites avant leur administration, lorsque la solution et son contenant le permettent. N'utilisez pas la solution si elle est trouble, si elle présente des particules, des précipités ou une décoloration, ou en cas de fuite. Jetez toute portion non utilisée du médicament.

Incompatibilités

Ne pas ajouter la préparation à des produits dérivés du sang ou à des hydrolysats de l'albumine.

En raison de son instabilité chimique, de la préparation Pipéracilline et Tazobactam pour injection ne doit pas être administré par voie IV avec des solutions ne contenant que du bicarbonate de sodium ou des solutions qui modifient de manière significative le pH. On peut l'utiliser avec des mélanges pour administration IV renfermant d'autres ingrédients en plus du bicarbonate de sodium, jusqu'à 24 heures à la température ambiante et 48 heures sous réfrigération.

Les solutions contenant la préparation Pipéracilline et Tazobactam pour injection et des hydrolysats de protéines ou des acides aminés doivent être utilisées en moins de 12 heures si elles sont conservées à la température ambiante, et en moins de 24 heures si elles sont réfrigérées.

La préparation Pipéracilline et Tazobactam pour injection ne doit pas être mélangée avec d'autres médicaments dans une seringue ou un flacon de perfusion puisque sa compatibilité n'a pas été établie.

SURDOSAGE

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

Des cas de doses excessives ont été signalés depuis la mise en marché de la préparation Pipéracilline et Tazobactam pour injection. La majorité des réactions notées dans ces cas, notamment les nausées, les vomissements et la diarrhée, ont également été signalées aux doses habituelles recommandées. Les patients peuvent présenter 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 doit viser le maintien des fonctions vitales et la suppression 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

La préparation Pipéracilline et Tazobactam pour injection (préparation de pipéracilline sodique et de tazobactam sodique) est un traitement d'association antibactérien composé d'un antibiotique semisynthétique, la pipéracilline sodique, et d'un inhibiteur de β -lactamases, le tazobactam sodique, pour administration par voie 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 6 heures, les taux plasmatiques à l'état d'équilibre de pipéracilline et de tazobactam sont semblables à ceux obtenus après la première dose. C'est également ce qui se produit après des perfusions de 30 minutes de 4 g/0,5 g ou de 2 g/0,25 g de l'association pipéracilline/tazobactam toutes les 6 heures. Les tableaux 1A et 1B indiquent respectivement les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre après des perfusions de 30 minutes de pipéracilline/tazobactam toutes les 6 heures.

TABLEAUX 1(A, B)

Concentrations Plasmatiques Moyennes À L'état D'équilibre Chez Des Adultes Après Perfusion Intraveineuse de 30 Minutes de L'association Pipéracilline Et Tazobactam Toutes Les 6 Heures

A) TAZOBACTAM

Dose*	Concentrations Plasmatiques (mcg/mL)						ASC (mcg•h/mL)
	30 min	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	ASC ₀₋₆
2 g/0,25 g	1,48 (14)	7,2 (22)	2,6 (30)	1,1 (35)	0,7 (6) ^b	< 0,5	16,0 (21)
3 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 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•h/m)
	30 min	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	ASC ₀₋₆
2 g/0,25 g	134 (14)	57 (14)	17,1 (23)	5,2 (32)	2,5 (35)	0,9 (14) ^a	131 (14)
3 g/0,375 g	242 (12)	106 (8)	34,6 (20)	11,5 (19)	5,1 (22)	1,0 (10)	242 (10)

4 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 et de la durée de la perfusion.

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

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

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

Populations particulières et états pathologiques

Insuffisance hépatique : Les demi-vies du tazobactam et de la pipéracilline augmentent respectivement d'environ 18 % et 25 % chez le patient atteint de cirrhose hépatique comparativement au sujet sain. Toutefois, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie de Pipéracilline 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 4 fois plus élevée, et celle de la pipéracilline, 2 fois plus élevée, comparativement à un sujet normorénal. On recommande d'adapter la posologie de Pipéracilline 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 MODE D'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 MODE D'ADMINISTRATION, Posologie recommandée et réglage posologique, Insuffisance rénale pour les recommandations concernant le patient hémodialysé.**

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver les Piperacillin et de Tazobactam pour injection à une température ambiante contrôlée, de 15 °C à 25 °C . Protéger de la lumière.

Jetez toute portion non utilisée du médicament.

CONSIGNES PARTICULIÈRES CONCERNANT LA MANUTENTION

Il n'existe aucune consigne particulière concernant la manutention de ce produit.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET PRÉSENTATION

Préparation stérile de pipéracilline sodique et de tazobactam sodique pour usage parentéral, présentée sous forme de poudre stérile cryolyophilisée ou de mélange solide de blanc à blanc cassé dans une fiole en verre renfermant du tazobactam et de la pipéracilline sous leur forme de sel sodique.

La préparation Pipéracilline et Tazobactam pour injection (préparation stérile de pipéracilline sodique et de tazobactam sodique) est présentée dans les formes posologiques suivantes :

Fiole de 2,25 g de Pipéracilline et Tazobactam pour injection : chaque fiole fournit de la pipéracilline sodique équivalant à 2 grammes de pipéracilline et du tazobactam sodique équivalant à 0,25 gramme de tazobactam. Chaque fiole contient 4,72 mÉq (109 mg) de sodium. 10 fioles par boîte de 2,25 g.

Fiole de 3,375 g de Pipéracilline et Tazobactam pour injection : chaque fiole fournit de la pipéracilline sodique équivalant à 3 grammes de pipéracilline et du tazobactam sodique équivalant à 0,375 gramme de tazobactam. Chaque fiole contient 7,08 mÉq (163 mg) de sodium. 10 fioles par boîte de 3,375 g.

Fiole de 4,5 g de Pipéracilline et Tazobactam pour injection : chaque fiole fournit de la pipéracilline sodique équivalant à 4 grammes de pipéracilline et du tazobactam sodique équivalant à 0,5 gramme de tazobactam. Chaque fiole contient 9,44 mÉq (217 mg) de sodium. 10 fioles par boîte de 4,5 g.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

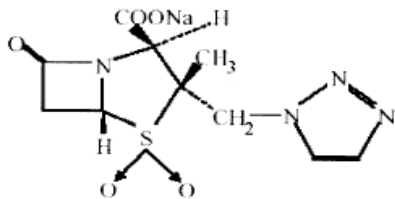
Substance médicamenteuse

Nom commercial : Pipéracilline et Tazobactam pour injection

Dénomination commune : Tazobactam sodique.

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

Formule développée : tazobactam sodique



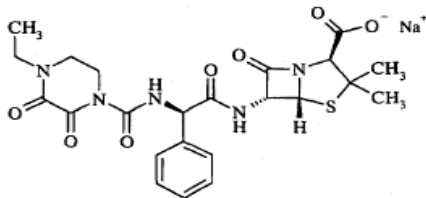
Formule moléculaire : $C_{10}H_{11}N_4NaO_5S$

Poids moléculaire : 322,29 g.mol

Dénomination commune : Pipéracilline sodique

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

Formule développée : pipéracilline sodique



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

Poids moléculaire : 539,5 g/mol

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 (Vés) 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 Vés du tazobactam d'environ 16 %. Après une perfusion de 4 g pendant 30 minutes, le Vés 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 ¹⁴C (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 sodique/ tazobactam sodique 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 sodique/ tazobactam sodique 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 oeuvre la filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire active nette. L'excrétion urinaire du tazobactam diminue en présence de pipéracilline, probablement parce que ces deux substances entrent en compétition vis-à-vis la sécrétion tubulaire. En général, les concentrations urinaires étaient supérieures à 200 mcg/mL durant l'intervalle d'administration, après une perfusion IV de 3 g de pipéracilline et 0,375 g de tazobactam pendant 30 minutes.

Après une perfusion IV de 3 g de pipéracilline et de 0,375 g de tazobactam (60 microcuries), la radioactivité totale récupérée dans les urines et les selles, pendant la période de prélèvement de 5 jours, était de 94 %. La radioactivité était essentiellement éliminée (84 %) dans les urines, moins de

6 heures après la perfusion. La radioactivité éliminée dans les selles était inférieure à 1 % de la dose.

Liaison aux protéines

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

Demi-vie d'élimination

Après l'administration d'une ou de plusieurs doses à des sujets en bonne santé, les demi-vies d'élimination plasmatique ($T_{1/2}$) du tazobactam et de la pipéracilline variaient de 0,7 à 1,2 heure et étaient indépendantes de la dose et de la durée de la perfusion. En administration concomitante, la $T_{1/2}$ de la pipéracilline n'a pas été modifiée, alors que celle du tazobactam a augmenté d'environ 18 %. Après une perfusion IV de 3 g de pipéracilline et de 0,377 g de tazobactam marqué au ^{14}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 (CLcr) décroissaient de > 90 à < 20 mL/min, les pics plasmatiques de la pipéracilline et du tazobactam augmentaient tous deux d'environ 30 %, et la Cmax 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 CLcr est inférieure à 40 mL/min.

TABLEAUX 2A et 2B

Concentration Plasmatique Moyenne Chez Les Personnes Atteintes D'une Insuffisance Rénale Après Perfusion Intraveineuse De 30 Minutes

A) Tazobactam

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

< 20	31,5	24,4	18,2	14,7	12,1	8,2	5,4	3,3	2,3
------	------	------	------	------	------	-----	-----	-----	-----

B) PIPÉRACILLINE

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

*ICQ = Inférieure aux concentrations quantifiables.

L'hémodialyse a éliminé environ 30 à 40 % des doses de pipéracilline et de tazobactam; le M-1 a été éliminé de la circulation générale de la même façon que le tazobactam. Pour maintenir les taux plasmatiques atteints avant la dialyse, il est recommandé d'administrer, après la séance d'hémodialyse, une dose supplémentaire égale au tiers de la dose unitaire de l'association pipéracilline/tazobactam. En moyenne, la dialyse péritonéale a éliminé jusqu'à 6 % et 21 % de la dose de pipéracilline et de tazobactam; 16 % de la dose du tazobactam a été éliminée sous forme de métabolite (M-1). Les recommandations posologiques chez le patient sous hémodialyse figurent à la section **POSOLOGIE ET MODE D'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 la 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 bêtalactamines, la pipéracilline bloque l'étape finale, appelée transpeptidation, de la biosynthèse du peptidoglycane (paroi cellulaire) chez les microorganismes sensibles en se fixant aux protéines de liaison à la pénicilline (PLP), les enzymes qui permettent la synthèse de la paroi cellulaire des bactéries. La pipéracilline est active *in vitro* contre différentes bactéries aérobies et anaérobies à Gram négatif et à Gram positif. Le tazobactam sodique, qui possède une activité antimicrobienne intrinsèque peu importante due à son très faible taux de liaison aux protéines fixatrices de la pénicilline, est un inhibiteur de β -lactamases, soit les pénicillinases et les céphalosporinases de type III selon la classification Richmond-Sykes (type 2b et 2b' selon la classification Bush). Sa capacité à inhiber les pénicillinases de types II et IV (2a et 4) varie.

À la posologie recommandée, les concentrations de tazobactam n'induisent pas les β -lactamases à médiation chromosomique.

Mécanismes de résistance

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

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

l'altération des PLP. Tel qu'il est précisé ci-dessus, certaines β -lactamases ne sont pas inhibées par le tazobactam.

Spectre d'action

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

Microorganismes à Gram positif aérobies et facultatifs

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

Microorganismes à Gram négatif aérobies et facultatifs

Acinetobacter baumannii

Escherichia coli

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

Klebsiella pneumoniae

Pseudomonas æruginosa (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 gonorrhoeæ

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens
Providencia stuartii
Providencia rettgeri
Salmonella enterica

Microorganismes anaérobies à Gram positif :

Clostridium perfringens
Gram-negative anaerobes
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 référence²⁵. Les valeurs de la CMI obtenues doivent être interprétées en fonction des critères exposés au Tableau 3.

Techniques de diffusion

Les méthodes quantitatives basées sur la mesure du diamètre de la zone d'inhibition de la croissance fournissent aussi des résultats reproductibles sur la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens. L'une de ces techniques^{23,26} exige l'emploi de concentrations d'inoculum normalisées. Avec ce procédé, on utilise des disques de papier imprégnés de 100 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 Diffusion b en gélose (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>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 16	32 - 64	≥ 128	≥ 21	15 - 20	≤ 14
<i>Haemophilus influenzae</i> ^c	≤ 1	-	≥ 2	≥ 21	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 8	-	≥ 16	≥ 18	-	≤ 17
Groupe <i>Bacteroides fragilis</i> ^d	≤ 32	64	≥ 128	-	-	-

S = sensible; I = sensibilité intermédiaire; R = résistant
a Les concentrations minimales inhibitrices sont déterminées à l'aide d'une concentration fixe de 4 mg/L de tazobactam.
b Les critères d'interprétation sont établis au moyen de disques imprégnés de 100 mcg de pipéracilline et de 10 mcg de tazobactam.
c 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.
d 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 CQ	Concentration minimale inhibitrice Min.-max. en mg/L de pipéracilline	Diffusion en gélose Diamètres de la zone d'inhibition en
<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> 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.

^d Dilution en gélose seulement

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Chez des souris (10 de chaque sexe), ayant reçu des doses i.v. de 2 000/500 mg/kg de l'association pipéracilline et tazobactam, aucune mort ni aucun signe de toxicité ou effet lié au traitement ne sont survenus. Toutefois, moins de 6 heures après l'administration d'une dose de 4 000/1 000 mg/kg de l'association pipéracilline et tazobactam, on a constaté la mort d'une souris mâle sur 10 et de 5 souris femelles sur 10. À cette dose, on a observé une hypertonie musculaire, une tachypnée et des convulsions. Des doses i.v. de 4 500/562,5 mg/kg de l'association pipéracilline et 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 l'administration de la dose). À cette dose, une tachypnée superficielle, une hypertonie musculaire, une mobilité réduite et des convulsions se sont manifestées. Chez des souris (10 de chaque sexe) ayant reçu des doses i.v. de tazobactam allant jusqu'à 3 500 mg/kg, aucune mort ni aucun signe de toxicité ou effet lié au traitement ne sont survenus. Moins de 6 heures après l'administration d'une dose i.v. de 4 500 mg/kg de pipéracilline, on a toutefois constaté la mort de 4 souris femelles sur 10. À cette dose, on a observé une tachypnée superficielle, une hypertonie musculaire, une mobilité réduite et des convulsions. Chez une souris mâle sur 10, le rein droit était blanc. En outre, on a 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 l'administration par voie i.v., l'association pipéracilline et tazobactam a provoqué la mort de 7 rates sur 10 ayant reçu une dose de 2 000/250 mg/kg, de 3 rats sur 10 ayant reçu une dose de 2 000/275 mg/kg, ainsi que de 10 rats sur 10 et de 9 rates sur 10 ayant

reçu une dose de 2 400/300 mg/kg. Chez les rats ayant reçu des injections i.v., on a observé une tachypnée superficielle, une hypertonie musculaire, une démarche chancelante et des convulsions. Aucune mort n'est survenue après l'administration par voie i.p. d'une dose de 4 000/1 000 mg/kg de l'association pipéracilline et tazobactam. Des rats mâles ayant reçu cette dose par voie i.p. ont présenté les signes suivants pendant la première semaine ayant suivi l'administration du médicament : humidité passagère de la région périanale, diminution du gain pondéral ainsi que de la consommation de nourriture. Deux femelles présentaient un cæcum distendu.

Moins de 6 heures après leur administration, des doses i.v. de pipéracilline ont provoqué la mort de 8 rats sur 10 ayant reçu 1 000 mg/kg (deux fois par jour), de 4 rats sur 10 et de 8 rats sur 10 ayant reçu 2 200 mg/kg, ainsi que de 8 rats sur 10 et de 9 rats sur 10 ayant reçu 2 400 mg/kg. À ces doses, une tachypnée superficielle, une hypertonie musculaire, une démarche chancelante et des convulsions se sont manifestées. Après administration par voie i.p. de doses de 5 000 mg/kg de tazobactam, aucune mort n'a été observée. Pendant la première semaine ayant suivi l'administration de cette dose de tazobactam, on a noté les signes suivants chez les rats des deux sexes : humidité passagère de la région périanale, diminution du gain pondéral ainsi que de la consommation de nourriture.

Chez deux chiens (un mâle et une femelle), des doses i.v. de 2 600/330 mg/kg de l'association pipéracilline et tazobactam ont provoqué un ptyalisme, tandis que des doses de 4 000/500 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 5 200/650 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 oedème, 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 hépatocellulaire anormale du glycogène hépatique, effet bien connu des inhibiteurs de β -lactamases. Des études de 5 jours, de 1 mois, de 3 mois et de 6 mois ont permis d'observer 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 3 000 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. En outre, on a observé chez des rats 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 observé, chez le chien, une diminution des taux de plaquettes et de protéines totales et une augmentation des taux de phosphatase alcaline, d'ALAT et d'ASAT. L'effet sur les paramètres érythrocytaires et les taux de cholestérol et de triglycérides, ainsi qu'une répartition hépatocellulaire anormale du glycogène 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/m²).

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/m²), ou similaire à celle-ci (rats). Dans un autre test *in vivo*, il n'y a eu aucun effet létal dominant chez des rats ayant reçu des doses 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/m²), l'urine n'était pas mutagène dans un test microbien

de mutagénicité. 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 mutagénicité 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 HPR1 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/m²).

Toxicologie de la reproduction et du développement

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

Des études de tératogénicité menées chez des souris et des rats traités par administration intraveineuse de tazobactam ou de pipéracilline-tazobactam ont fait état de légères diminutions du poids foetal 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 ME, *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, new semisynthetic penicillin with an unusually broad spectrum of activity. *Antimicrob Agents Chemother* 1978; 13(3): 349-357.
7. Winston DJ, Murphy W, Young LS, 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 JM, 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 RN, Pfaller MA, Fuchs PC, 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 NA, Petersen PJ, Weiss WJ, Testa RT. In Vitro and In Vivo Efficacy of YTR-830H and Piperacillin Combinations Versus Beta-Lactamases Producing Bacteria. *J Chemother* 1989; 1(3): 155-161.

13. Stobberingh EE. In Vitro Effect of YTR (Tazobactam) on Plasmid and Chromosomally Mediated Beta-Lactamases. *Chemother* 1990; 36:209-214.
14. Neu HC, Niu W, Chin N. *Tazobactam* Prevention of Emergence of Resistance. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1989; 12:477-480.
15. Cullmann W, Stieglitz M. Antibacterial activity of piperacillin and tazobactam against beta-lactamase-producing clinical isolates. *Chemotherapy* 1990; 36(5): 356-364.
16. De Schepper P, Tjandramaga T, Mullie A, *et al.* Comparative pharmacokinetics of piperacillin in normals and in patients with renal failure. *J Antimicrob Chemother* 1982; 9 (Suppl. B): 49-57.
17. Roy C, Tirado M, Teruel D, Reig R, Rafols M. Efficacy of tazobactam, a beta-lactamase inhibitor, in combination with piperacillin, against strains resistant to this penicillin. *Med Clin* 1989; 92(10):371-374.
18. Bruckner O, Trautmann M, Martens F. Serum pharmacokinetics of piperacillin in cirrhosis patients. *Zeitschr Antimikrob Antineoplast Chemother* 1985; 3(2): 79-83.
19. Timmer E. Piperacillin/tazobactam found to be a useful new antimicrobial. *Br J Clin Pract* 1989; 43(10): 368.
20. Wise R, Logan M, Cooper M, Andrews JM. Pharmacokinetics and Tissue Penetration of Tazobactam Administered Alone and with Piperacillin. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35(16): 1081-1084.
21. Gooding PG, Clark BJ, Sathe SS. Piperacillin: A Review of Clinical Experience. *J. Antimicrob Chemother* 1982; 9:Suppl. B, 93-99.
22. Neu HC. Beta-lactamases, beta-lactamase inhibitors, and skin and skin-structure infections. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22(5, Pt 1): 896-904.
23. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Performance Standard for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests – 6^e éd., Normes NCCLS approuvées en janvier 2000, Document M2-A 8, vol. 23, n^o 1, NCCLS, Wayne, PA.
24. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically – 4^e éd., Normes NCCLS approuvées en janvier 2000, Document M7-A5, vol. 20, n^o 2, NCCLS, Wayne, PA.
25. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing for Anaerobic Bacteria – 3^e éd., Normes NCCLS approuvées en décembre 2001, Document M11-A5, vol. 17, n^o 22, NCCLS, Villanova, PA.

26. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Performance Standard for Antimicrobial Susceptibility Testing; 4^e supplément d'information, Normes NCCLS approuvées en 1992, Document M100-S4 (ISBN 1-56238-136-9), NCCLS, Villanova, PA.
27. Monographie de produit – Tazocin (pipéracilline sodique/tazobactam sodique, poudre lyophilisée pour injection). Pfizer Canada Inc. Date de révision : le 8 avril 2014.
28. Monographie de produit – PIPÉRACILLINE SODIQUE/TAZOBACTAM SODIQUE
POUDRE POUR INJECTION (pipéracilline sodique/tazobactam sodique, poudre lyophilisée pour injection). Sandoz Canada Inc. Control # 233631. Date de révision : le 17 mars 2020.

**VEUILLEZ LIRE CE QUI SUIT POUR ASSURER UNE
UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE
MÉDICAMENT**

**RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À
L'INTENTION DES PATIENTS**

PrPipéracilline et tazobactam pour injection

(Pipéracilline sodique/tazobactam sodique)
en poudre lyophilisée pour injection

Veillez lire attentivement le présent dépliant avant de commencer à prendre Pipéracilline et tazobactam pour injection et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre affection médicale et de votre traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet de Pipéracilline et tazobactam pour injection.

Mises en garde et précautions importantes

Avisez votre médecin si vous êtes allergique à la pénicilline, aux céphalosporines ou à d'autres allergènes. Si vous faites une réaction allergique pendant le traitement par Pipéracilline et tazobactam pour injection, cessez de prendre le médicament et consultez immédiatement un médecin.

Quelles sont les raisons d'utiliser Pipéracilline et tazobactam pour injection?

Pipéracilline et tazobactam pour injection est utilisé par les médecins pour traiter les infections bactériennes :

- de l'appendice et de la membrane de la cavité abdominale (péritoine);
- de la peau;
- du système reproducteur féminin;
- des poumons ou des voies respiratoires inférieures (d'origine communautaire ou hospitalière).

Les antibactériens, comme Pipéracilline et tazobactam pour injection, traitent seulement les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales. Bien que vous puissiez vous sentir mieux au début du traitement, vous devez utiliser Pipéracilline et tazobactam pour injection exactement comme prescrit. L'utilisation inadéquate ou excessive de Pipéracilline et tazobactam pour injection pourrait contribuer à la croissance de bactéries qui ne seront pas tuées par le médicament (résistance), ce qui signifie que Pipéracilline et tazobactam pour injection pourrait ne pas être efficace 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 sodique. Les deux ingrédients agissent ensemble pour tuer les bactéries et réduire les infections.

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 dans les formes posologiques suivantes :

Poudre lyophilisée pour injection contenant les concentrations suivantes :

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

N'utilisez pas Pipéracilline et tazobactam pour injection si :

- vous êtes allergique à l'un des ingrédients du médicament;
- vous êtes allergique à une pénicilline, une céphalosporine ou un inhibiteur de la bêta-lactamase.

Parlez à votre professionnel de la santé avant de prendre Pipéracilline et tazobactam pour injection, afin d'éviter la survenue de tout effet secondaire et d'assurer l'utilisation correcte du médicament. Discutez de toute affection ou de tout problème de santé dont vous êtes atteint, notamment si :

- vous êtes allergique à Pipéracilline et tazobactam pour injection, à la pénicilline, aux céphalosporines ou aux inhibiteurs de la bêta-lactamase;
- vous êtes atteint de fibrose kystique;
- vous avez déjà eu une diarrhée ou des problèmes intestinaux en raison d'un antibiotique;
- vous avez des problèmes de rein, de foie ou de vésicule biliaire;
- vous avez un problème de saignement;
- vous êtes enceinte, planifiez devenir enceinte, ou vous allaitez. La pipéracilline est excrétée à une faible concentration dans le lait maternel;
- vous êtes âgé de plus de 65 ans et avez des problèmes de rein, de foie ou de cœur;
- vous suivez un régime à faible teneur en sodium. Ce produit contient du sodium;
- vous avez un faible taux de potassium sanguin;
- vous recevez un traitement cytotoxique ou du méthotrexate (pour le traitement du cancer);
- vous prenez des diurétiques (médicaments qui augmentent la production d'urine);
- vous prenez des anticoagulants (p. ex. l'héparine) ou tout médicament qui pourrait affecter la formation de caillots sanguins;
- vous recevez un traitement contre la gonorrhée.

Autres mises en garde :

Cessez de prendre ce produit et communiquez immédiatement avec votre médecin si :

- vous présentez une diarrhée grave ou persistante (liquide ou sanglante) avec ou sans fièvre, douleur à l'estomac ou sensibilité.

Vous pourriez être atteint d'une colite à *Clostridium difficile* (inflammation intestinale).

Vous devez informer votre professionnel de la santé de tout médicament que vous prenez, y compris des vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.

Les médicaments suivants pourraient interagir avec Pipéracilline et tazobactam pour injection :

- Aminosides (un type d'antibiotique, p. ex. la tobramycine)
- Probenécide (un médicament utilisé pour traiter la goutte)
- Anticoagulants (p. ex. l'héparine)
- Vécuronium (un relaxant musculaire)

- Méthotrexate (un médicament utilisé pour traiter le cancer)

Comment prendre Pipéracilline et tazobactam pour injection :

Pipéracilline et tazobactam pour injection **vous sera administré par voie intraveineuse par votre médecin.**

Posologie habituelle :

Votre médecin vous administrera la dose la plus appropriée en fonction de la gravité et du type d'infection bactérienne. Si vous avez des problèmes de rein ou si vous prenez des médicaments qui pourraient interagir avec Pipéracilline et tazobactam pour injection, votre médecin ajustera la dose.

La dose habituelle de Pipéracilline et tazobactam pour injection chez l'adulte 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 le traitement d'une infection intra-abdominale, la dose de Pipéracilline et tazobactam pour injection chez l'adulte 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 le traitement d'une pneumonie d'origine hospitalière, la dose de Pipéracilline et tazobactam pour injection chez l'adulte est de 4 g/0,5 g, administrée en association avec un aminoside (un type d'antibiotique) toutes les six heures, pour une dose totale de 16 g/2 g par jour.

Surdose :

Les symptômes d'une surdose comprennent les suivants :

- Nausées, vomissements, diarrhée
- Excitabilité neuromusculaire (sensibilité accrue des muscles et des nerfs)
- Convulsions (contractions involontaires des muscles)

Si vous pensez avoir pris trop de Pipéracilline et tazobactam pour injection, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Parlez à votre médecin si vous pensez avoir oublié une dose.

Quels sont les effets secondaires possibles de Pipéracilline et tazobactam pour injection?

Ceci n'est pas une liste complète des effets secondaires possibles de Pipéracilline et tazobactam pour injection. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne sont pas indiqués dans cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires pourraient comprendre les suivants :

- Nausées ou indigestion
- Vomissements
- Diarrhée ou constipation
- Éruptions, démangeaisons ou rougeurs cutanées
- Réaction allergique, p. ex. de l'urticaire
- Une nouvelle infection causée par une bactérie résistante à Pipéracilline et tazobactam pour injection (surinfection)

- Difficulté à dormir
- Maux de tête, étourdissements, sensation ébrieuse
- Anxiété, transpiration, agitation
- Essoufflement
- Douleur thoracique
- Douleur ou gonflement abdominaux
- Fièvre
- Douleur

Ceci n'est pas une liste complète des effets secondaires possibles de Pipéracilline et tazobactam pour injection. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne sont pas indiqués dans cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé. Consultez également la section **Mises en garde et précautions**.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme/effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Cas graves	Tous les cas	
FRÉQUENT			
Douleur thoracique		√	
Diarrhée			√
PEU FRÉQUENT			
Confusion		√	
Convulsions		√	
Hallucinations		√	
Ictère (jaunissement de la peau et des yeux)		√	
RARE			
Réactions allergiques, p. ex. serrement dans la poitrine, étourdissements, faiblesse, urticaire, démangeaisons, essoufflement, éruption cutanée grave, cloques ou desquamation de la peau, enflure du visage, des lèvres, de la bouche ou de la langue, difficulté à respirer, respiration sifflante		√	
Réactions cutanées graves (réactions cutanées graves pouvant aussi toucher d'autres organes) :			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme/effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Cas graves	Tous les cas	
<ul style="list-style-type: none"> — Desquamation ou formation de cloques (avec ou sans pus) pouvant aussi toucher les yeux, la bouche, le nez ou les organes génitaux, démangeaisons, éruption cutanée grave, bosses sous la peau, douleur cutanée, changements de la couleur de la peau (rougeur, jaunissement, tirant sur le violet) — Enflure ou rougeur des yeux ou du visage — Symptômes semblables à ceux de la grippe, fièvre, frissons, douleurs corporelles, ganglions enflés, toux — Essoufflement, douleur ou malaise à la poitrine 			

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient suffisamment gênant pour compromettre vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Pour déclarer les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé à Santé Canada :

- Consultez la page Web « Déclaration des effets indésirables » (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour obtenir de l'information sur la façon de déclarer les effets indésirables en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- Composez le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à 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.

Entreposage :

Pipéracilline et tazobactam pour injection doit être conservé à une température contrôlée entre 15 °C et 25 °C et à l'abri de la lumière.

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

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur Pipéracilline et Tazobactam Pour Injection:

- Parlez à votre professionnel de la santé
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient les renseignements sur le médicament à l'intention des patients), en visitant le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>). Vous pouvez obtenir les renseignements sur le médicament destinés aux patients en consultant ou le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en appelant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été préparé par Apotex inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision: 23 decembre 2020