

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
ET RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrPipéracilline et tazobactam pour injection

pipéracilline sodique / tazobactam sodique

Poudre lyophilisée pour injection

Pour usage intraveineux seulement

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

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

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

Pipéracilline 12 g (sous forme de pipéracilline sodique) et Tazobactam 1,5 g (sous forme de tazobactam sodique) par fiole

Pipéracilline 36 g (sous forme de pipéracilline sodique) et Tazobactam 4,5 g (sous forme de tazobactam sodique) par fiole

Norme du fabricant

Antibiotique / inhibiteur de β -lactamases

SteriMax Inc.
2770 Portland Drive
Oakville (Ontario)
L6H 6R4

Date d'approbation initiale :
24 février 2011

Date de révision :
Le 24 Septembre 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 281934

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire

09/2024

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....2

TABLEAU DES MATIÈRES2

Ère PARTIE : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ4

1	INDICATIONS	4
1.1	Enfants	5
1.2	Personnes âgées	5
2	CONTRE-INDICATIONS	6
3	ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	6
4	POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1	Considérations posologiques	6
4.2	Dose recommandée et modification posologique	7
4.3	Reconstitution	10
4.4	Administration	13
5	SURDOSAGE	14
6	FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	15
7	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	16
7.1	Populations particulières.....	20
7.1.1	Femmes enceintes	20
7.1.2	Allaitent.....	20
7.1.3	Enfants	20
7.1.4	Personnes âgées	20
8	EFFETS INDÉSIRABLES	21
8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques	21
8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	22
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	24
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	25
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	26
9.3	Interactions médicament-comportement.....	26
9.4	Interactions médicament-médicament	26

9.5	Interactions médicament-aliment.....	27
9.6	Interactions médicament-herbe médicinale	27
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	28
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	28
10.1	Mode d'action.....	28
10.2	Pharmacodynamique.....	29
10.3	Pharmacocinétique.....	29
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	31
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	32
PARTIE II: INFORMATIONS SCIENTIFIQUES		32
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	32
14	ESSAIS CLINIQUES	34
15	MICROBIOLOGIE	34
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	38
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	43
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS		44
Déclaration des effets secondaires		50

1ère PARTIE : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

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

a) INFECTIONS INTRA-ABDOMINALES

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

b) INFECTIONS DE LA PEAU ET DES STRUCTURES CUTANÉES

Les infections de la peau et des structures cutanées (avec ou sans complication), y compris la cellulite, les abcès cutanés, les infections du pied chez le diabétique et les infections ischémiques aiguës causées par des souches de *Staphylococcus aureus* productrices de β -lactamases et résistantes à la pipéracilline (souches non résistantes à la méthicilline).

c) INFECTIONS GYNÉCOLOGIQUES

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

d) INFECTIONS DES VOIES RESPIRATOIRES INFÉRIEURES D'ORIGINE EXTRA-HOSPITALIÈRE

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

e) PNEUMONIE NOSOCOMIALE

Pneumonie nosocomiale d'intensité modérée à grave causée par les souches de *Staphylococcus aureus* productrices de β -lactamases et résistantes à la pipéracilline, et par les souches sensibles à l'association pipéracilline / tazobactam de *Acinetobacter baumannii*, *Hæmophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa* (La pneumonie nosocomiale à *P. aeruginosa* doit être traitée en association avec un aminoside) (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Afin de prévenir l'évolution de bactéries antibiorésistantes et de maintenir l'efficacité de Pipéracilline et tazobactam pour injection et d'autres antibactériens, l'emploi de Pipéracilline et tazobactam pour injection doit se limiter au traitement des infections causées par des bactéries dont la sensibilité est démontrée ou fortement présumée. Lorsqu'ils sont

accessibles, les résultats de la culture et des épreuves de sensibilité doivent être pris en compte au moment de choisir ou de modifier une antibiothérapie. En l'absence de telles informations, les données épidémiologiques locales et le profil de sensibilité aux antibiotiques peuvent aider à sélectionner le traitement empirique approprié.

Bien que Pipéracilline et tazobactam pour injection ne soit indiqué que pour les affections mentionnées ci-dessus, les infections causées par des microorganismes sensibles à la pipéracilline répondent aussi au traitement par Pipéracilline et tazobactam pour injection, car il contient 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 par des microorganismes producteurs de β -lactamases sensibles à Pipéracilline et Tazobactam pour injection ne devrait pas nécessiter l'ajout d'un autre antibiotique.

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

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

1.1 Enfants

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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.3 Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

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 [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Insuffisance rénale](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

L'emploi de Pipéracilline et tazobactam pour injection (préparation stérile pipéracilline sodique / tazobactam sodique) est contre-indiqué:

- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de sa formulation ou des composants de son contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section **6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE**.
- Chez les patients ayant des antécédents de réactions allergiques à n'importe quelle pénicilline ou céphalosporine ou aux inhibiteurs de β -lactamases.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions

- Des réactions d'hypersensibilité (réactions anaphylactoïdes, réactions anaphylactiques, choc anaphylactoïde, choc anaphylactique) graves et parfois mortelles ont été signalées chez des patients traités par les pénicillines. Ces réactions sont plus susceptibles de survenir chez les patients dont les antécédents révèlent une sensibilité à de multiples allergènes. On a signalé des cas où des patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à la pénicilline ont manifesté des réactions d'hypersensibilité graves lors d'un traitement par les céphalosporines.
- s lors d'un traitement par les céphalosporines.
- lors d'un traitement par les céphalosporines.
- Avant d'amorcer le traitement par Pipéracilline et tazobactam pour injection, il faut 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 and tazobactam pour injection, il faut alors cesser l'administration de l'antibiotique et entreprendre un traitement approprié. Des réactions anaphylactoïdes graves exigent un traitement d'urgence par l'administration d'épinéphrine, d'oxygène et de stéroïdes par voie intraveineuse; il faut également assurer le dégagement des voies aériennes, y compris le recours à l'intubation, selon les indications.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

En présence d'insuffisance rénale, la posologie IV doit être ajustée selon la gravité de la dysfonction rénale (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Insuffisance rénale](#)).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

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

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

Pneumonie nosocomiale

Le traitement de présomption de la pneumonie nosocomiale par Pipéracilline et Tazobactam pour Injection doit commencer à la posologie de 4,5 g (4 g pipéracilline sodique / 0,5 g tazobactam sodique) toutes les six heures, en association avec un aminoside, pour une dose totale de 18 g (16 g de pipéracilline sodique et 2 g de tazobactam sodique). Lorsque le *Pseudomonas aeruginosa* est isolé, on doit continuer le traitement avec l'aminoside. Si ce bacille n'est pas isolé, le médecin traitant peut cesser l'administration de l'aminoside s'il le juge approprié.

Puisque les bêtalactamines entraînent l'inactivation *in vitro* des aminosides, Pipéracilline et Tazobactam pour Injection et l'aminoside devraient être reconstitués, et dilués et administrés séparément lorsqu'un traitement concomitant avec un aminoside est indiqué (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Aminosides](#)).

Quand un traitement concomitant avec un aminoside est indiqué, 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.

Les renseignements suivants ne s'appliquent qu'à la préparation Pipéracilline et Tazobactam pour Injection.

Tableau 1 – Renseignements de compatibilité pour la préparation de Pipéracilline et Tazobactam pour Injection

Aminoside	Dose de pipéracilline/tazobactam (en grammes)	Volume de solvant à utiliser pour diluer la préparation de pipéracilline/tazobactam (en mL)	Limites des concentrations d'aminoside [‡] (mg / mL)	Solvants acceptables
Amikacine	2,25; 3,375; 4,5	50, 100, 150	1,75 - 7,5	Solution de chlorure de sodium à 0,9% ou dextrose à 5%
Gentamicine	2,25; 3,375; 4,5	100, 150	0,7 - 3,32	Solution de chlorure de sodium à 0,9 %

‡ On doit déterminer la dose d'aminoside en fonction du poids du patient, du fonctionnement des reins (clairance de la créatinine) ainsi que du degré de l'infection (grave ou menaçant le pronostic vital).

Pipéracilline/tazobactam n'est pas compatible avec la tobramycine administrée simultanément à l'aide d'une tubulure en Y. On n'a pas établi la compatibilité de pipéracilline/tazobactam avec d'autres aminosides. On a seulement fait la démonstration de la compatibilité de Pipéracilline et Tazobactam pour Injection pour l'administration simultanée avec l'amikacine ou la gentamicine à l'aide d'une tubulure en Y lorsque les produits sont administrés selon les conditions énoncées dans le tableau ci-dessus. Tout manquement à ces conditions à l'administration simultanée de pipéracilline/tazobactam et d'un aminoside à l'aide d'une tubulure en Y risque d'entraîner l'inactivation de l'aminoside.

Insuffisance rénale

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

Tableau 2 – Posologies de Pipéracilline et Tazobactam pour Injection recommandées pour les sujets normorénaux et insuffisants rénaux (Exprimées en poids total de pipéracilline/tazobactam)

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

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

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

*** DPCA = dialyse péritonéale continue ambulatoire

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

L'adaptation posologique est fondée sur les données de pharmacocinétique. Aucun essai clinique n'a porté sur l'utilisation de l'association pipéracilline/tazobactam chez des insuffisants rénaux.

Durée du traitement

Le traitement par Pipéracilline et Tazobactam pour Injection dure habituellement de 7 à 10 jours. Il est toutefois recommandé de poursuivre le traitement pendant 7 à 14 jours dans les cas de pneumonie nosocomiale. Dans tous les cas, la durée du traitement devrait être déterminée en fonction de la gravité de l'infection et de l'évolution de l'état du patient sur les plans clinique et bactériologique.

4.3 Reconstitution

Reconstitution des fioles à dose unique :

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

Tableau 3 – Reconstitution des fioles à dose unique

Format de la fiole (pipéracilline/tazobactam)	Volume de diluant à ajouter à la fiole	Volume approximatif obtenu	Concentration nominale par mL
2,25 g (2 g / 0,25 g)	10 mL	11,60 mL	0,194 g / mL (0,172 g / mL / 0,022 g / mL)
3,375 g (3 g / 0,375 g)	15 mL	17,36 mL	0,194 g / mL (0,172 g / mL / 0,022 g / mL)
4,50 g (4 g / 0,5 g)	20 mL	23,15 mL	0,194 g / mL (0,172 g / mL / 0,022 g / mL)

Tableau 4 – Liste des diluants appropriés pour la reconstitution et la dilution de Pipéracilline et Tazobactam pour Injection

Reconstituer Pipéracilline et Tazobactam pour Injection avec 5 mL d'un diluant compatible de la liste suivante par gramme de pipéracilline	Rediluer la solution reconstituée de Pipéracilline et Tazobactam pour Injection avec 50 à 150 mL de l'une des solutions compatibles pour administration intraveineuse de la liste suivante
Solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % Eau stérile pour injection Solution injectable de dextrose à 5 %	Solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ^α Eau stérile pour injection* Solution injectable de dextrose à 5 % Solution saline de dextrans à 6 % ^α *Le volume maximal recommandé d'eau stérile pour injection est de 50 mL par dose. ^α Études de compatibilité effectuées sur des sacs en PVC et en polyoléfine pour perfusion i.v.
Solution aqueuse bactériostatique (avec parahydroxybenzoates) Solution saline bactériostatique (avec alcool benzylique) Solution aqueuse bactériostatique (avec alcool benzylique)	Solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %

Reconstitution des formats de pharmacie:

Pipéracilline 12 g (sous forme de pipéracilline sodique) et Tazobactam 1,5 g (sous forme de tazobactam sodique):

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

**Tableau 5 – Reconstitution du format de pharmacie
Pipéracilline 12 g (sous forme de pipéracilline sodique) et Tazobactam 1,5 g (sous forme de tazobactam sodique)**

Reconstituer Pipéracilline et Tazobactam pour Injection avec 51 mL d'un diluant compatible de la liste suivante	Rediluer la solution reconstituée de Pipéracilline et Tazobactam pour Injection avec 50 à 150 mL de l'une des solutions compatibles pour administration intraveineuse de la liste suivante
Solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % Eau stérile pour injection Solution injectable de dextrose à 5 %	Solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ^α Eau stérile pour injection* Solution injectable de dextrose à 5 % Solution saline de dextrans à 6 % ^α *Le volume maximal recommandé d'eau stérile pour injection est de 50 mL par dose. ^α Études de compatibilité effectuées sur des sacs en PVC et en polyoléfine pour perfusion i.v.
Solution aqueuse bactériostatique (avec parahydroxybenzoates) Solution saline bactériostatique (avec alcool benzylique) Solution aqueuse bactériostatique (avec alcool benzylique)	Solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %

Pipéracilline 36 g (sous forme de pipéracilline sodique) et Tazobactam 4,5 g (sous forme de tazobactam sodique):

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

**Tableau 6 – Reconstitution du format de pharmacie
Pipéracilline 36 g (sous forme de pipéracilline sodique) et Tazobactam 4,5 g (sous forme de tazobactam sodique)**

Reconstituer Pipéracilline et Tazobactam pour Injection avec 152 mL d'un diluant compatible de la liste suivante	Rediluer la solution reconstituée de Pipéracilline et Tazobactam pour Injection avec 50 à 150 mL de l'une des solutions compatibles pour administration intraveineuse de la liste suivante
Solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % Eau stérile pour injection Solution injectable de dextrose à 5 %	Solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ^α Eau stérile pour injection* Solution injectable de dextrose à 5 % Solution saline de dextrans à 6 % ^α *Le volume maximal recommandé d'eau stérile pour injection est de 50 mL par dose. ^α Études de compatibilité effectuées sur des sacs en PVC et en polyoléfine pour perfusion i.v.
Solution aqueuse bactériostatique (avec parahydroxybenzoates) Solution saline bactériostatique (avec alcool benzylique) Solution aqueuse bactériostatique (avec alcool benzylique)	Solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %

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

Stabilité de Pipéracilline et Tazobactam pour Injection après la reconstitution

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

Les études sur la stabilité de Pipéracilline et Tazobactam pour Injection dans de fioles en verre ont démontré que la solution conservait sa stabilité chimique (puissance, pH de la solution reconstituée, apparence et limpidité) jusqu'à 24 heures à la température ambiante (entre 15 et 30 °C) et jusqu'à 48 heures au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Jeter les portions non utilisées après 24 heures de conservation à la température ambiante ou 48 heures si elles sont réfrigérées.

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

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

Incompatibilités

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

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

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

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

4.4 Administration

Pipéracilline et Tazobactam pour Injection doit être administré par perfusion intraveineuse lente pendant 30 minutes (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Directives de distribution pour la fiole format de pharmacie

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

Comme c'est le cas avec tous les produits pour usage parentéral, avant leur administration, les

solutions intraveineuses devraient être visuellement inspectées pour leur limpidité et l'absence de particules, de précipité, de changement de couleur et de fuite, lorsque la solution et le contenant le permettent. On ne doit pas utiliser de solution trouble ou présentant des particules, un précipité, un changement de couleur ou une fuite. Jeter toute portion non utilisée.

5 SURDOSAGE

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

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

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

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

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 7 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	<p>Poudre lyophilisée pour injection</p> <p>2,25 g / fiole (2 g de pipéracilline sous forme de pipéracilline sodique, 0,25 g de tazobactam sous forme de tazobactam sodique). Chaque fiole contient 4,69 mEq (108 mg) de sodium.</p> <p>3,375 g / fiole (3 g de pipéracilline sous forme de pipéracilline sodique, 0,375 g de tazobactam sous forme de tazobactam sodique). Chaque fiole contient 7,03 mEq (162 mg) de sodium.</p> <p>4,5 g / fiole (4 g de pipéracilline sous forme de pipéracilline sodique, 0,5 g de tazobactam sous forme de tazobactam sodique). Chaque fiole contient 9,37 mEq (216 mg) de sodium.</p> <p>13,5 g / fiole (12 g de pipéracilline sous forme de pipéracilline sodique, 1,5 g de tazobactam sous forme de tazobactam sodique). Chaque fiole contient 28,17 mEq (648 mg) de sodium.</p> <p>40,5 g / fiole (36 g de pipéracilline sous forme de pipéracilline sodique, 4,5 g de tazobactam sous forme de tazobactam sodique). Chaque fiole contient 84,96 mEq (1953 mg) de sodium.</p>	aucun

Pipéracilline et Tazobactam pour Injection est présente sous forme de pain ou de poudre stérile, séchée à froid, de couleur blanche ou blanc cassé, contenant les sels sodiques du tazobactam et de la pipéracilline.

Elle est facilement soluble dans l'eau. Le pH de la solution aqueuse (reconstituée à 1 g de pipéracilline par 5 mL à 25 °C) est de 5 à 7,0.

Pipéracilline et Tazobactam pour Injection est disponible dans les formats suivants:

Pipéracilline et Tazobactam pour injection, flacon de 2,25 g, est conditionné dans des flacons en verre de 20 mL ou 30 mL avec des bouchons en caoutchouc et des capsules à décapsuleur bordé, en boîtes de 10.

Pipéracilline et Tazobactam pour injection, flacon de 3,375 g, est conditionné dans des flacons en verre de 20 mL ou 30 mL avec des bouchons en caoutchouc et des capsules à décapsuleur bordé, en boîtes de 10.

Pipéracilline et Tazobactam pour injection, flacon de 4,5 g, est conditionné dans des flacons en verre de 50 mL avec des bouchons en caoutchouc et des capsules à décapsuleur bordé, en boîtes de 10.

Pipéracilline et Tazobactam pour injection, flacon de 13,5 g, est conditionné dans des flacons en verre de 100 mL avec des bouchons en caoutchouc et des capsules à décapsuleur bordé, en boîte de 1.

Pipéracilline et Tazobactam pour injection, flacon de 40,5 g, est conditionné dans des flacons en verre de 200 mL ou 300 mL avec des bouchons en caoutchouc et des capsules à décapsuleur bordé, en boîte de 1.

Le bouchon n'est pas fait de latex de caoutchouc naturel.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter **3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »**.

Généralités

À l'instar des autres pénicillines semi-synthétiques, le traitement par la pipéracilline a été associé à une incidence accrue de fièvre et d'éruption cutanée chez les patients atteints de fibrose kystique.

En raison de son instabilité chimique, Pipéracilline et tazobactam pour injection ne doit pas être administré par voie intraveineuse avec des solutions ne contenant **que** du bicarbonate de sodium (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.3 Reconstitution**).

Pipéracilline et tazobactam pour injection ne doit pas être ajouté à des produits dérivés du sang ni à des hydrolysats d'albumine.

L'usage concomitant de Pipéracilline et tazobactam pour injection avec d'autres médicaments peut entraîner des interactions médicament-médicament (voir **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament**).

Cancérogénèse 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 **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'effet de pipéracilline/tazobactam sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines n'a fait l'objet d'aucune étude.

Réactions cutanées graves

Des réactions cutanées graves, comme la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), ont été signalées en association avec le traitement par des bêta-lactamines. Lorsque des réactions cutanées graves sont soupçonnées, l'administration de Pipéracilline et Tazobactam pour Injection doit être interrompue, et un traitement ou des mesures appropriés doivent être mis en place.

Gastro-intestinal

Maladie associées à *Clostridium difficile*

La maladie associée à *Clostridium difficile* (MACD) a été signalée avec l'utilisation de nombreux agents antibactériens, y compris la pipéracilline/tazobactam. La MACD peut varier en gravité, allant de la diarrhée légère à une colite fatale. Il est important de considérer ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, colite pseudomembraneuse, mégacôlon toxique ou perforation du côlon suite à l'administration de tout agent antibactérien. La MACD a été signalée jusqu'à deux mois après l'administration d'agents antibactériens.

Le traitement par des agents antibactériens peut modifier la flore normale du côlon et favoriser ainsi 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 s'avérer réfractaires aux traitement antimicrobiens.

Si le diagnostic de MACD est suspecté ou confirmé, des mesures thérapeutiques appropriées doivent être mises en place. Les cas légers de MACD répondent généralement à l'arrêt des agents antibactériens non dirigés contre *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés à graves, il convient de considérer une prise en charge avec des liquides et des électrolytes, une supplémentation en protéines et un traitement avec un agent antibactérien cliniquement efficace contre *Clostridium difficile*. Une évaluation chirurgicale doit être réalisée en fonction de l'état clinique, car une intervention chirurgicale peut être nécessaire dans certains cas graves (voir **8 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 observées lors des épreuves de coagulation, comme le temps de coagulation, l'agrégation plaquettaire et le temps de Quick; elles sont plus aptes à se produire en présence d'insuffisance rénale. En cas d'hémorragies, il faut cesser l'administration de l'antibiotique et instaurer un traitement approprié.

Une leucopénie et une neutropénie peuvent se manifester, particulièrement pendant un traitement prolongé. Par conséquent, une évaluation périodique de la fonction hématopoïétique s'impose (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire**).

Immunitaire

Lymphohistiocytose hémophagocytaire

Des cas de lymphohistiocytose hémophagocytaire (HLH) ont été rapportés chez des patients traités par pipéracilline-tazobactam, souvent après un traitement de plus de 10 jours (voir **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché¹**). Le HLH est un syndrome d'activation immunitaire pathologique potentiellement mortel, caractérisé par des signes et symptômes cliniques d'inflammation systémique excessive (par exemple fièvre, hépatosplénomégalie, hypertriglycéridémie, hypofibrinogénéémie, ferritine sérique élevée, cytopénies et hémophagocytose) et est associé à des taux de mortalité élevés s'il n'est pas détecté tôt et traité.

- Évaluer immédiatement les patients qui développent des manifestations précoces d'activation immunitaire pathologique.
- Si un HLH est diagnostiqué, arrêtez le traitement pipéracilline-tazobactam.

Surveillance et tests de laboratoire

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

Une évaluation périodique de la fonction hématopoïétique doit être effectuée, surtout chez le patient qui suit un traitement de longue durée (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie et 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives**).

Les paramètres de la coagulation doivent être évalués plus fréquemment et surveillés régulièrement pendant l'administration simultanée de Pipéracilline et Tazobactam pour Injection et de fortes doses d'héparine, d'anticoagulants oraux et/ou d'autres médicaments susceptibles de modifier la coagulation sanguine et/ou le fonctionnement des thrombocytes (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

La pipéracilline peut diminuer l'élimination du méthotrexate. On doit surveiller les concentrations sériques de méthotrexate chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant par Pipéracilline et Tazobactam pour Injection et le méthotrexate afin d'éviter l'intoxication médicamenteuse (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Neurologique

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).

Rénal

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 [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Insuffisance rénale](#)). Voir aussi [Hématologique](#) et [Neurologique](#) ci-haut.

Santé reproductive: Potentiel des femmes et des hommes

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 [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Sensibilité et 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.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Dans le cadre études chez l'animal ont fait état d'effets toxiques sur la reproduction et le développement, sans effet tératogène, à des doses toxiques chez les mères (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Aucune étude appropriée et bien contrôlée portant sur l'association pipéracilline / tazobactam ou sur la pipéracilline ou le tazobactam seuls n'a été effectuée chez les femmes enceintes. La pipéracilline et le tazobactam traversent le placenta. Puisque les études sur la reproduction animale ne sont pas toujours représentatives de la réaction chez l'humain, la femme enceinte ne doit être traitée par Pipéracilline et tazobactam pour injection que si les bienfaits prévus l'emportent sur les risques possibles pour elle et le fœtus.

7.1.2 Allaitent

Pipéracilline et tazobactam pour injection doit être administré avec prudence aux mères allaitantes. La pipéracilline est excrétée en faibles concentrations dans le lait maternel; l'effet des concentrations de tazobactam dans le lait maternel n'a pas encore été étudié. Les femmes qui allaitent ne doivent recevoir ce médicament que si les bienfaits prévus l'emportent sur les risques possibles pour la mère et l'enfant.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 12 ans) : Le profil d'innocuité et d'efficacité du produit n'a pas encore été établi chez les enfants de moins de 12 ans.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans): Chez les patients de plus de 65 ans, le risque d'effets indésirables n'augmente pas uniquement en raison de l'âge. Toutefois, la posologie doit être adaptée en cas d'insuffisance rénale (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Insuffisance rénale](#)).

En règle générale, il faut user de prudence pour déterminer la dose qui convient aux patients âgés, en commençant par la dose la plus faible de l'éventail posologique, compte tenu de la fréquence accrue de dysfonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque, de maladie concomitante ou d'un autre traitement médicamenteux.

Pipéracilline et tazobactam pour injection renferme 54 mg (2,35 mEq) de sodium par gramme

de pipéracilline contenue dans l'association médicamenteuse. Aux doses habituellement recommandées, les patients ingèrent de 648 à 864 mg / jour (28,2 et 37,6 mEq) de sodium. Pour les personnes âgées qui présentent une natriurie réduite, cette charge en sel peut avoir des conséquences importantes sur le plan clinique en présence de certaines maladies, comme l'insuffisance cardiaque congestive.

Les reins constituent une voie d'élimination importante de l'association pipéracilline / tazobactam et le risque de réactions toxiques pourrait être plus élevé chez les patients présentant une insuffisance rénale. Comme les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter une fonction rénale diminuée, il faut donc déterminer soigneusement la posologie qui leur convient. Une surveillance de la fonction rénale pourrait se révéler utile.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés lors d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les manifestations indésirables liées aux lors d'une utilisation réelle.

Essais cliniques (sauf les essais sur la pneumonie nosocomiale)

Lors des études cliniques, 2621 patients, à l'échelle mondiale, ont été traités par l'association pipéracilline / tazobactam pendant les essais de phase III. Dans le cadre des principaux essais cliniques menés en Amérique du Nord (n=830 patients), 90 % des effets indésirables signalés étaient passagers et d'intensité légère à modérée. Toutefois, chez 3,2 % des patients traités à l'échelle mondiale, l'administration de l'association pipéracilline / tazobactam a été interrompue en raison de manifestations indésirables : notamment des réactions cutanées (1,3 %), y compris les éruptions cutanées et le prurit; des réactions gastro-intestinales (0,9 %), y compris la diarrhée, la nausée et les vomissements; et les réactions allergiques (0,5 %).

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

Selon les résultats obtenus chez les participants aux essais menés en Amérique du Nord, (n=1 063), les manifestations indésirables dont l'incidence était la plus élevée, sans égard à leur lien avec le traitement par l'association pipéracilline / tazobactam, comprenaient la diarrhée (11,3 %); les céphalées (7,7 %); la constipation (7,7 %); la nausée (6,9 %); l'insomnie (6,6 %); les éruptions cutanées (4,2 %), y compris les éruptions maculopapuleuses, bulleuses, urticariennes

et eczémateuses; les vomissements (3,3 %); la dyspepsie (3,3 %); le prurit (3,1 %); des changements dans les selles (2,4 %); la fièvre (2,4 %); l'agitation (2,1 %); la douleur (1,7 %); la candidose (1,6 %); l'hypertension (1,6 %); les étourdissements (1,4 %); la douleur abdominale (1,3 %); les douleurs thoraciques (1,3 %); l'œdème (1,2 %); l'anxiété (1,2 %); la rhinite (1,2 %); la dyspnée (1,1 %).

Essais cliniques contre la pneumonie nosocomiale

Dans un essai terminé ayant porté sur la pneumonie nosocomiale, 222 patients ont été traités par l'association pipéracilline / tazobactam à la dose de 4,5 g toutes les 6 heures en association avec un aminoside et 215 patients ont reçu un traitement de référence 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 l'association pipéracilline / tazobactam et 198 (92,1 %) du groupe recevant le traitement de référence. Vingt-cinq (11,0 %) patients du groupe sous pipéracilline / tazobactam et quatorze (6,5 %) du groupe témoin ($p > 0,05$) ont cessé le traitement à cause d'un effet indésirable.

Dans l'étude portant sur la pipéracilline sodique / le tazobactam sodique en association avec un aminoside, les effets indésirables survenus chez plus d'un pour cent des patients, que le chercheur a jugés être liés au médicament, étaient la diarrhée (17,6 %), la fièvre (2,7 %), les vomissements (2,7 %), les infections des voies urinaires (2,7 %), les éruptions cutanées (2,3 %), les douleurs abdominales (1,8 %), un œdème généralisé (1,8 %), la candidose (1,8 %), les nausées (1,8 %), la candidose buccale (1,8 %), une élévation de l'azote uréique sanguin (1,8 %), élévation de la créatinine (1,8 %), l'œdème périphérique (1,8 %), le gonflement de l'abdomen (1,4 %), les céphalées (1,4 %), la constipation (1,4 %), les anomalies de la fonction hépatique (1,4 %), la thrombocytémie (1,4 %), les excoirations² (1,4 %) et la sudation (1,4 %).

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Essais cliniques (sauf les essais sur la pneumonie nosocomiale)

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

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : embolie mésentérique, purpura, épistaxis, embolie pulmonaire (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique**).

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

² Ces cas ont été codés sous le terme COSTART "nécrose cutanée" dans le CSR-44881, Tableau de soutien 10-3.

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

Troubles oculaires : photophobie.

Troubles gastro-intestinaux : iléus, méléna, flatulence, hémorragies, gastrite, hoquet, stomatite ulcéreuse.

Lors des essais cliniques, une colite pseudomembraneuse a été relevée chez un patient. Les symptômes de la colite pseudomembraneuse peuvent se manifester pendant un traitement antibactérien ou plus de 2 mois après le traitement antibactérien (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gastrointestinal**).

Troubles généraux et états associés au point d'administration : rigueurs, malaises, soif

Troubles hépatobiliaires : ictère.

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

Infections et infestations : candidose, vaginite, pharyngite.

Troubles du métabolisme et nutritionnels : hypoglycémie symptomatique.

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

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

Troubles psychiatriques : confusion, hallucinations, dépression.

Troubles des reins et des voies urinaires : rétention, dysurie, oligurie, hématurie, incontinence.

Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires : leucorrhée, prurit génital.

Troubles de l'appareil respiratoire et thoracique et troubles médiastinaux : œdème pulmonaire, bronchospasmes, toux.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanées : 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 l'association pipéracilline / tazobactam combinée à un aminoside, ayant porté sur la pneumonie nosocomiale, comprenaient l'acidose, l'insuffisance rénale aiguë, l'agitation, taux accru de phosphatases alcalines, l'anémie, l'asthénie, la fibrillation auriculaire, les douleurs thoraciques, une dépression du système nerveux central, la colite, la confusion, les convulsions, une toux accentuée, la thrombocytopenie, la déshydratation, la dépression, la diplopie, une diminution de la concentration du médicament, la sécheresse buccale, la dyspepsie, la dysphagie, la dyspnée, la dysurie, l'éosinophilie, la dermatite fongique, la gastrite, la glossite, une crise épileptique tonico-clonique (grand mal), l'hématurie, l'hyperglycémie, l'hypernatrémie, l'hypertension, l'hypertonie, l'hyperventilation, l'anémie hypochromique, l'hypoglycémie, l'hypokaliémie, l'hyponatrémie, l'hypophosphatémie, l'hypoxie, l'iléus, un œdème au point d'injection, de la douleur au point d'injection, une réaction au point d'injection, des anomalies de la fonction rénale, la leucocytose, la leucopénie, une réaction locale à l'injection, un méléna, de la douleur, une diminution de la prothrombine, le prurit, des difficultés respiratoires, une augmentation du taux d'ASAT (SGOT), une augmentation du taux d'ALAT (SGPT), une bradycardie sinusale, de la somnolence, une stomatite, de la stupeur, des tremblements, une tachycardie, des extrasystoles ventriculaires et une tachycardie ventriculaire.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Les modifications des paramètres biochimiques, sans égard à leur lien avec le médicament, qui ont été signalées dans toutes les études cliniques, y compris celles portant sur la pneumonie nosocomiale au cours desquelles de plus fortes doses de pipéracilline et tazobactam pour injection ont été utilisées en association avec un aminoside, comprennent :

Hématologie : l'agranulocytose, la pancytopenie, l'anémie, une baisse du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, la thrombocytopenie, une augmentation du nombre de plaquettes, l'éosinophilie, la leucopénie, la neutropénie. La leucopénie ou la neutropénie associée à l'administration de la pipéracilline sodique / du 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 des symptômes généraux (par ex., fièvre, rigidité, frissons).

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

Fonction hépatique : augmentation de l'ASAT (SGOT), de l'ALAT (SGPT), des phosphatases alcalines, de la bilirubine sanguine, de la gamma-glutamyl-transférase.

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

Analyses d'urine : protéinurie, hématurie, pyurie.

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

On a également rapporté les effets indésirables suivants lors de l'administration de pipéracilline sodique:

Troubles hépatobiliaires : hépatite cholestatique.

Troubles du système nerveux : relaxation musculaire prolongée (voir **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Vécuronium**).

Troubles des reins et des voies urinaires : rares cas de néphrite interstitielle.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : rares cas de d'érythème polymorphe et de syndrome de Stevens-Johnson.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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 des systèmes sanguin et lymphatique: anémie hémolytique, anémie, thrombocytose, agranulocytose, pancytopenie.

Troubles hématologiques: lymphohistiocytose hémophagocytaire.

Troubles hépatobiliaires : hépatite, ictère cholestatique

Troubles du système immunitaire: hypersensibilité, réactions anaphylactoïdes, réactions anaphylactiques, choc anaphylactoïde, choc anaphylactique.

Infections et infestations: candidose.

Troubles des reins et des voies urinaires: néphrite tubulo-interstitielle, insuffisance rénale.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés: érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), nécrolyse épidermique toxique (NET), réactions médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes systémiques (le syndrome DRESS), dermatite bulleuse.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune interaction n'a été établie avec le comportement.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aminosides

Le mélange d'une bêtalactamine et d'un aminoside *in vitro* peut entraîner une inactivation importante de l'aminoside. Quand un traitement concomitant avec un aminoside est indiqué, Pipéracilline et tazobactam pour injection et l'aminoside doivent être administrés séparément. On a toutefois observé que la préparation de 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 **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique**).

L'inactivation des aminosides en présence d'agents de la classe des pénicillines est un fait reconnu. On croit que des complexes pénicilline-aminoside se forment; ces complexes sont inactifs sur le plan microbiologique et leur profil de toxicité demeure inconnu. L'administration séquentielle de l'association pipéracilline / tazobactam 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 les paramètres pharmacocinétiques de la tobramycine. L'administration d'aminosides en association avec la pipéracilline à des patients atteints d'insuffisance rénale terminale et hémodialysés, peut entraîner une modification substantielle des concentrations d'aminosides (notamment en ce qui concerne la tobramycine); on devrait donc surveiller les concentrations d'aminosides chez ces patients. 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 la pipéracilline à ces patients.

Probénécide

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

Vancomycine

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

Héparine

Les paramètres de coagulation doivent être évalués plus fréquemment et surveillés régulièrement pendant l'administration simultanée de fortes doses d'héparine, d'anticoagulants oraux et d'autres médicaments susceptibles de modifier la coagulation sanguine ou le fonctionnement des thrombocytes (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de Laboratoire**).

Vécuronium

L'administration de la pipéracilline et du vécuronium a été mise en cause dans la prolongation du blocage neuromusculaire par le vécuronium. L'association pipéracilline / tazobactam pourrait produire le même phénomène s'il était 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 la pipéracilline (voir la notice du produit relative au bromure de vécuronium).

Méthotrexate

La pipéracilline peut diminuer l'élimination du méthotrexate; on doit donc surveiller les taux sériques de méthotrexate chez les patients afin d'éviter toute intoxication médicamenteuse (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire**).

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

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction n'a été établie avec les aliments.

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

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

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

À l'instar des autres pénicillines, l'administration de la pipéracilline / du tazobactam peut entraîner des résultats faussement positifs pour la détermination de la glycosurie à l'aide de la méthode par réduction du cuivre (CLINITEST®*). On recommande l'emploi d'un test glycosurique enzymatique utilisant la glucose-oxydase comme réactif (comme DIASTIX®* ou TES-TAPE®**).

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

La pipéracilline sodique exerce son activité bactéricide en inhibant la formation de septum et la synthèse de la paroi cellulaire. La pipéracilline et les autres antibiotiques de la classe des bêtalactamines 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. *In vitro*, la pipéracilline est active contre différentes bactéries aérobies et anaérobies à Gram positif et à Gram négatif.

* CLINITEST® et DIASTIX® sont des marques déposées de la division Ames, Laboratoires Miles, Inc.

** TES-TAPE® est une marque déposée d'Éli Lilly.

10.2 Pharmacodynamique

En raison de sa faible affinité pour les protéines de liaison à la pénicilline, le tazobactam sodique exerce 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 céphalosporinases de type III selon la classification Richmond-Sykes (types 2b et 2b' selon la classification de 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.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Les concentrations plasmatiques maximales de pipéracilline et de tazobactam sont atteintes dès la fin de la perfusion intraveineuse de l'association pipéracilline / tazobactam. Les concentrations plasmatiques de pipéracilline, après une perfusion de 30 minutes de pipéracilline/tazobactam, sont similaires à celles obtenues lorsque des doses équivalentes de pipéracilline sont administrées seules, avec des concentrations plasmatiques maximales moyennes d'environ 134, 242 et 298 mcg/mL pour les doses de 2 g/0,25 g, 3 g/0,375 g et 4 g/0,5 g (pipéracilline/tazobactam), respectivement. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes correspondantes de tazobactam sont de 15, 24 et 34 mcg/mL.

Après des perfusions intraveineuses de 30 minutes de 3 g / 0,375 g (pipéracilline / tazobactam) toutes les 6 heures, les concentrations plasmatique à l'état d'équilibre de tazobactam et de pipéracilline sont semblables à celles obtenues après la première dose. De même, après des perfusions de 30 minutes de 4 g / 0,5 g ou 2 g / 0,25 g de l'association pipéracilline / tazobactam toutes les 6 heures, les concentrations sont semblables à celles obtenues après la première dose. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre après des perfusions de 30 minutes toutes les 6 heures sont présentées dans le Tableau 8 (A, B), respectivement.

TABLEAU 8 (A, B)

Concentrations plasmatiques moyennes à l'état d'équilibre chez l'adulte après des perfusions intraveineuses de 30 minutes de pipéracilline / tazobactam toutes les 6 heures

A) Tazobactam

Dose*	Concentrations Plasmatiques (mcg / mL)						ASC (mcg•h / mL)
	30 min	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	ASC 0-6
2 g / 0,25 g	14,8 (14)	7,2 (22)	2,6 (30)	1,1 (35)	0,7 (6) ^b	< 0,5	16,0 (21)

3 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 / mL)
	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	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

24 (2,25 g et 4,5 g) et 22 (3,375 g) sujets 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 varient de 0,7 à 1,2 heures et sont 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 sans s'y limiter, la muqueuse intestinale, la vésicule biliaire, les poumons, les tissus des organes génitaux féminins (utérus, ovaires et trompes de Fallope), le liquide interstitiel et la bile. En règle générale, les concentrations moyennes retrouvées dans les tissus atteignent 50 à 100 % des concentrations plasmatiques. À l'instar des autres pénicillines, la distribution du tazobactam et de la pipéracilline dans le liquide cébrospinal des sujets présentant des méninges non enflammées est peu élevée.

Métabolisme:

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

Élimination:

Le tazobactam et la pipéracilline sont éliminés par le rein moyennant la filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire. Le tazobactam et ses métabolites sont éliminés essentiellement par voie rénale, 80 % de la dose administrée sous forme inchangée et le reste sous forme de métabolite unique. La pipéracilline est rapidement excrétée sous forme inchangée dans l'urine (68 % de la dose administrée). La pipéracilline, le tazobactam et la pipéracilline déséthylée sont aussi sécrétés dans la bile.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Insuffisance hépatique** : Les demi-vies du tazobactam et de la pipéracilline augmentent respectivement d'environ 18 % et 25 % chez les patients atteints de cirrhose hépatique comparativement aux patients en bonne santé. Toutefois, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie de Pipéracilline et tazobactam pour injection en cas de cirrhose hépatique.
- **Insuffisance rénale** : Après l'administration d'une dose unique en présence d'insuffisance rénale, les demi-vies du tazobactam et de la pipéracilline s'allongent en fonction de la diminution de la clairance de la créatinine. Si la clairance de la créatinine est inférieure à 20 mL / min, la demi-vie du tazobactam est multipliée par 4 et, celle de la pipéracilline, multipliée par 2, comparativement aux patients normorénaux. On recommande d'ajuster la posologie de Pipéracilline et Tazobactam pour injection lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 40 mL / min chez les patients recevant la dose quotidienne recommandée de Pipéracilline et Tazobactam pour injection (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Insuffisance rénale](#)).

L'hémodialyse élimine 30 à 40 % de la dose administrée de pipéracilline / tazobactam, ainsi que 5 % de la dose de tazobactam sous la forme de son métabolite. La dialyse péritonéale élimine environ 6 % de la dose de pipéracilline et 21 % du tazobactam, dont 16 % de cette dernière sous la forme de son métabolite. Consulter la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Insuffisance rénale](#) pour les recommandations concernant le patient hémodialysé.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Les fioles de Pipéracilline et tazobactam pour injection doivent être conservées entre 15 à 30 °C.

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas d'instructions particulières de manipulation.

PARTIE II: INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

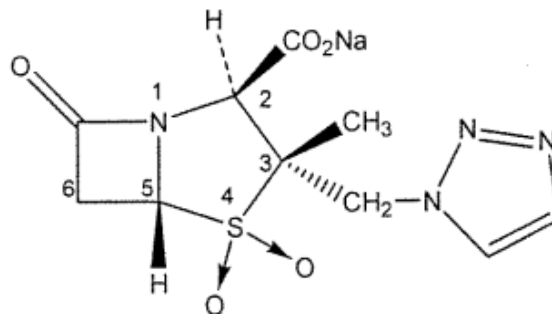
13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre: Tazobactam sodique

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

Formule développée:



tazobactam sodium

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

Propriétés physicochimiques:

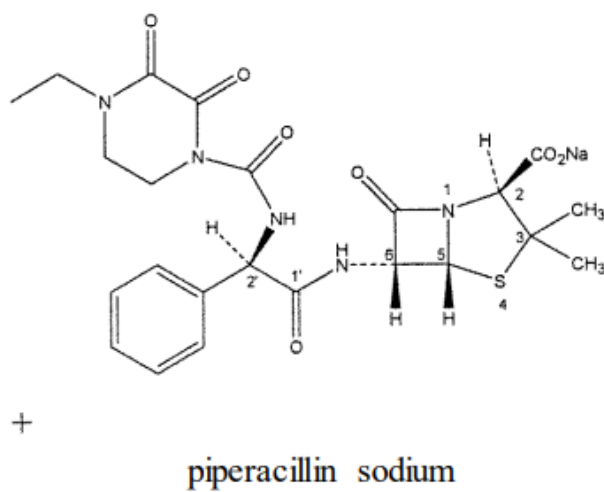
Description: Le tazobactam est une poudre cristalline blanche ou presque blanche .

Substance pharmaceutique

Nom propre : Pipéracilline sodique

Nom chimique : Sodium (2S,5R,6R)-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

Formule développée :



Formule moléculaire et Masse moléculaire: $C_{23}H_{26}N_5NaO_7S$, 539,5 g / mol

Propriétés physicochimiques:

Description: Le monohydrate de pipéracilline est une blanche ou presque blanche.

14 ESSAIS CLINIQUES

Les données d'études cliniques à partir desquelles l'indication initiale a été autorisée ne sont pas disponibles.

15 MICROBIOLOGIE

La pipéracilline sodique exerce son activité bactéricide en inhibant la formation du septum et la synthèse de la paroi cellulaire dans les bactéries sensibles. Comme les autres antibiotiques de la classe des β -lactamines, la pipéracilline bloque l'étape finale, appelée transpeptidation, de la biosynthèse du peptidoglycane (paroi cellulaire) chez les microorganismes sensibles en se fixant aux protéines de liaison à la pénicilline, 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 positif et à Gram négatif. Le tazobactam sodique, qui possède une activité antimicrobienne intrinsèque peu importante en raison de son très faible taux de liaison aux protéines fixatrices de la pénicilline, est un inhibiteur de β -lactamases, à savoir, les pénicillinases et les céphalosporinases de type III selon la classification Richmond-Sykes (type 2b et 2b' selon la classification de 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.

Mécanisme de Résistance :

Il existe trois principaux mécanismes de résistance aux β -lactamines: les modifications des protéines de liaison à la pénicilline (PLP) cibles qui se traduisent par une affinité réduite pour les antibiotiques, la destruction des antibiotiques par les 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 β -lactamines, 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 pipéracilline 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 *Hæmophilus influenzae* et *Neisseria gonorrhoeae*. L'association pipéracilline / tazobactam n'est pas active contre les souches dont la résistance

aux β -lactamines résulte de l'altération des PLP. Comme il est précisé ci-dessus, certaines β -lactamases ne sont pas inhibées par le tazobactam.

Spectre d'action

L'association pipéracillin-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'infections cliniques décrites sous [1 INDICATIONS](#).

Microorganismes à Gram positif aérobies et facultatifs :

Staphylococcus aureus (exception faite des isolats résistants à la méthicilline seulement)

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

Microorganismes à Gram négatif anaérobies :

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

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

Au moins 90 % des microorganismes suivants affichent une concentration minimale inhibitrice (CMI) *in vitro* inférieure ou égale au seuil de sensibilité défini pour l'association pipéracilline / tazobactam. Toutefois, le profil d'innocuité et d'efficacité de l'association pipéracilline / tazobactam n'a pas été établi pour 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 gonorrhœæ
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Serratia marcescens
Providencia stuartii
Providencia rettgeri
Salmonella enterica

Microorganismes anaérobies à Gram positif :

Clostridium perfringens

Microorganismes anaérobies à Gram négatif :

Bacteroides distasonis
Prevotella melaninogenica

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

Tests de sensibilité:

Comme on le recommande pour tous les antimicrobiens, 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 des infections nosocomiales et extra-hospitalières. Ces rapports aideront le médecin à choisir l'agent antimicrobien 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 antimicrobiens. Les CMI doivent être déterminées à l'aide d'un procédé normalisé, à savoir, une méthode de dilution (bouillon ou gélose) ou l'équivalent, au moyen de concentrations normalisées d'inoculum et de pipéracilline et de 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 9**.

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 cette technique sont présentés au **tableau 9**.

Tableau 9						
Critères D'interprétation De La Sensibilité À L'association Pipéracilline / Tazobactam						
Pathogène	Concentrations minimales inhibitrices (CMI) en mg / L de pipéracilline ^a			Diffusion ^b en gélose (diamètre de la zone d'inhibition en mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Enterobacteriaceæ</i> et <i>Acinetobacter baumannii</i>	≤ 16	32 – 64	≥ 128	≥ 21	18 - 20	≤ 17
<i>Pseudomonas æruginosa</i>	≤ 1	-	≥ 2	≥ 21	-	-
<i>Hæmophilus influenzae</i> ^c	≤ 16	32- 64	≥ 128	≥ 21	15 - 20	≤ 14
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 8	-	≥ 16	≥ 18	-	≤ 17
Groupe <i>Bacteroides fragilis</i> ^d	≤ 32	64	≥ 128	-	-	-

S = sensible. I = 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 *Hæmophilus influenzae* ne s'appliquent qu'aux tests effectués à l'aide d'un milieu de culture pour les bactéries du genre *Hæmophilus* 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 de S « sensible » indique que le pathogène sera probablement inhibé par les concentrations sanguines de l'antimicrobien habituellement atteintes. Un rapport établissant un état « intermédiaire » (I) 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'antimicrobien est limité aux infections confinées dans les régions de l'organisme où l'antimicrobien 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 » (R) indique que les concentrations sanguines de l'antimicrobien 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, l'association pipéracilline / tazobactam en poudre lyophilisée

standard devrait fournir les résultats énumérés au **Tableau 10**. 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 10		
Valeurs Minimales-Maximales Permettant Le Contrôle De La Qualité Pour L'association Pipéracilline / Tazobactam Et Pouvant Être Utilisées Avec Les Critères D'interprétation Des Épreuves De Sensibilité		
Souche de contrôle de la qualité	Concentrations min. inhibitrices Min.-max., en mg / L de pipéracilline	Diffusion en gélose Diamètre de la zone d'inhibition en mm
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	1 - 4	24 - 30
<i>Escherichia coli</i> ATCC 35218	0,5 - 2	24 - 30
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	1 - 8	25 - 33
<i>Hæmophilus influenzae</i> ^a ATCC 49247	0,06 - 0,5	33 - 38
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,25 - 2	-
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	-	27 - 36
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	0,12 - 0,5 ^b	-
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	4 - 16 ^b	-

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

^b Dilution en gélose seulement.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

Chez des souris (10 de chaque sexe) ayant reçu des doses intraveineuses de 2000:500 mg / kg de l'association pipéracilline:tazobactam, aucune mort ni aucun signe de toxicité, ni aucun effet lié au traitement n'ont été constatés. Moins de 6 heures après son administration, cependant, une dose de 4000 :1000 mg/kg de l'association pipéracilline:tazobactam a provoqué la mort d'une souris mâle sur 10 et de 5 souris femelles sur 10. À cette dose, une hypertonie musculaire, une tachypnée et des convulsions sont survenues. Des doses intraveineuses de 4500:562,5 mg / kg de l'association pipéracilline:tazobactam administrées à des souris ont provoqué la mort de 2 mâles sur 10 en moins de 6 heures et de 3 femelles sur 10 (2 femelles

sont mortes 2 jours après l'administration de la dose, et la troisième, 7 jours après la dose). À cette dose, une tachypnée superficielle, une hypertonie musculaire, une mobilité réduite et des convulsions se sont manifestées. Chez des souris (10 de chaque sexe) ayant reçu des doses intraveineuses de tazobactam allant jusqu'à 3500 mg / kg, aucune mort ni aucun signe de toxicité, ni aucun effet lié au traitement n'ont été constatés. Moins de 6 heures après son administration, une dose intraveineuse de 4500 mg / kg de pipéracilline a toutefois causé la mort de 4 femelles sur 10. À cette dose, une tachypnée superficielle, une hypertonie musculaire, une mobilité réduite et des convulsions ont été observées. Chez un mâle sur 10, le rein droit était blanc. On a en outre constaté une nécrose papillaire partielle et une nécrose tubulaire partielle du cortex rénal accompagnées d'une infiltration de leucocytes mononucléés.

Moins de 6 heures après leur administration, des doses intraveineuses de l'association pipéracilline:tazobactam ont provoqué la mort de 7 rates sur 10 ayant reçu 2000:250 mg / kg, de 3 rats sur 10 ayant reçu 2200:275 mg / kg, et de 10 rats sur 10 et de 9 rates sur 10 ayant reçu 2400:300 mg / kg. Chez les rats ayant reçu des injections intraveineuses, on a observé une tachypnée superficielle, une hypertonie musculaire, une démarche chancelante et des convulsions. Aucune mort n'est survenue après l'administration d'une dose intrapéritonéale de 4000:1000 mg / kg de l'association pipéracilline:tazobactam. Des rats mâles ayant reçu cette dose intrapéritonéale ont présenté, pendant la première semaine suivant l'administration du médicament, les signes suivants:la région périanale était humide de façon passagère et le gain pondéral ainsi que la consommation alimentaire avaient diminué. Deux femelles présentaient un cæcum distendu.

Moins de 6 heures après leur administration, des doses intraveineuses de pipéracilline ont provoqué la mort de 8 rates sur 10 ayant reçu 1000 mg / kg (2 fois par jour), de 4 rats sur 10 et 8 rates sur 10 ayant reçu 2200 mg / kg, et de 8 rats sur 10 et de 9 rates sur 10 ayant reçu 2400 mg/kg. À ces doses, une tachypnée superficielle, une hypertonie musculaire, une démarche chancelante et des convulsions sont survenues. Après l'administration de doses intrapéritonéales de 5000 mg / kg de tazobactam, aucune mort n'a été constatée. Pendant la première semaine suivant l'administration de cette dose, des rats ou des rates ont présenté les signes suivants : la région périanale était humide de façon passagère et le gain pondéral ainsi que la consommation alimentaire avaient diminué.

Chez un chien et une chienne, des doses intraveineuses de 2600 : 330 mg / kg de l'association pipéracilline:tazobactam ont provoqué un ptyalisme, tandis que des doses de 4000:500 mg / kg de l'association pipéracilline:tazobactam ont causé des vomissements, un ptyalisme et une congestion conjonctivale. Moins de 2 heures après leur administration, des doses de 5200:650 mg / kg de l'association pipéracilline:tazobactam ont entraîné la mort du mâle et de la femelle.

Des doses intraveineuses de 3000 ou de 5000 mg / kg de tazobactam administrées à des chiens n'ont provoqué aucun décès. À ces doses, un érythème, un œdème, des vomissements, des

selles molles et de légers changements des données hématologiques (diminution des paramètres érythrocytaires, des plaquettes et des lymphocytes) et sériques (diminution du potassium et augmentation de l'ASAT [SGOT]) 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 a été observée à 5000 mg / kg de tazobactam. Une dose intraveineuse de 5200 mg / kg de pipéracilline n'a causé aucune mort mais des vomissements et un ptyalisme ont été observés.

Toxicité chronique

Des études portant sur la toxicité à long terme effectuées chez le rat et le chien ont permis d'établir la toxicité du médicament sur des organes cibles. Chez les deux espèces, on a observé une répartition anormale du glycogène hépatocellulaire, 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 de constater cet effet chez des rats ayant reçu des doses supérieures ou égales 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 la dose de 3000 mg / kg / jour pendant 5 jours, ainsi qu'à des doses supérieures ou égales à 40 mg / kg / jour pendant 1 et 3 mois ou supérieures ou égales à 80 mg / kg / jour pendant 6 mois. Chez des rats, on a en outre observé un cæcum distendu. La distension du cæcum, causée par la suppression de la microflore 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, des taux de cholestérol et des triglycérides sériques.

On a également constaté chez le chien une diminution des plaquettes et des protéines totales et une augmentation des phosphatases alcalines, de l'ALAT (GPT) et de l'ASAT (SGOT). L'effet sur les paramètres érythrocytaires et les taux de cholestérol et de triglycérides, ainsi que la répartition anormale du glycogène hépatocellulaire ont été réversibles ou ont diminué après une période de rétablissement.

Cancérogénicité

Aucune étude à long terme n'a été effectuée chez l'animal pour évaluer le pouvoir cancérogène de l'association pipéracilline / tazobactam, de la pipéracilline ou du tazobactam.

Génotoxicité :

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 programmé 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'ovaires de hamster chinois) à des concentrations allant jusqu'à 8000-1000 mcg / mL était négatif. Les résultats du test de transformation de cellules de mammifères (BALB / c-3T3) étaient négatifs 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 intraveineuse 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 de pipéracilline 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 de pipéracilline allant jusqu'à 10 000 mcg / mL, qui sont 26 fois plus élevées que les concentrations plasmatiques de pipéracilline chez l'humain. Les résultats d'un test de mutation ponctuelle chez les mammifères (analyse des cellules de lymphomes chez la souris) étaient positifs à des concentrations de pipéracilline supérieures ou égales à 2500 mcg / mL, qui sont 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, qui sont 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 intraveineuses allant jusqu'à 2000 mg / kg / jour ou chez le rat à des doses intraveineuses allant jusqu'à 1500 mg / kg / jour. Ces doses sont 6 (souris) et 4 (rat) fois plus élevées que la dose quotidienne maximale 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 intraveineuses allant jusqu'à 2000 mg / kg / jour de pipéracilline, qui sont similaires à la dose chez l'humain en fonction de la surface corporelle. Chez des souris ayant reçu des doses intraveineuses de pipéracilline allant jusqu'à 2000 mg / kg / jour, dose à moitié moins élevée 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 mutagenicité. Des bactéries injectées dans la cavité péritonéale de souris ayant reçu des doses intraveineuses allant jusqu'à 2000 mg / kg / jour de pipéracilline ne présentaient pas de fréquence accrue des mutations.

Tazobactam:

Les résultats des tests microbiens de mutagenicité à des concentrations de tazobactam allant jusqu'à 333 mcg / boîte de Petri étaient négatifs. Le test de la synthèse non programmée de l'ADN à des concentrations de tazobactam allant jusqu'à 2000 mcg / mL a donné des résultats négatifs. Un test de mutation ponctuelle chez les mammifères (le test HPRT utilisant des cellules d'ovaires 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 supérieures ou égales à 3000 mcg / mL. Les résultats du test de transformation de cellules (BALB / c-3T3) à des concentrations de tazobactam allant jusqu'à 900 mcg / mL étaient négatifs. 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 intraveineuses allant jusqu'à 5000 mg / kg, qui sont 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 l'association pipéracilline / tazobactam a signalé une diminution de la taille des portées et une augmentation du nombre de fœtus présentant des retards d'ossification et des variations des côtes (anomalies squelettiques telles qu'un retard d'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 effectuées chez des souris et des rats traités par administration intraveineuse de tazobactam ou de l'association pipéracilline / tazobactam ont fait état de légères diminutions du poids fœtal chez le rat à des doses toxiques pour les mères, mais n'ont pas démontré d'effets tératogènes.

Chez le rat, le développement périnatal et postnatal a été altéré (diminution du poids des ratons, augmentation du nombre de morts-nés, augmentation de la mortalité chez les ratons) en présence d'effets toxiques pour les mères après l'administration intrapéritonéale de tazobactam ou de l'association pipéracilline / tazobactam.

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.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. ^PTazocin (pipéracilline sodique et tazobactam sodique, Poudre lyophilisée pour injection; 2 g/0,25 g, 3 g/0,375 g, 4 g/0,5 g), numéro de contrôle de la présentation 171562, Monographie de produit, Pfizer Canada Inc. (8 avril 2014).
2. Monographie de produit, Pipéracilline et Tazobactam pour injection, 2 g / 0,25 g, 3 g / 0,375 g, 4 g / 0,5 g, 12 g / 1,5 g, 36 g / 4,5 g par fiole (sous forme de poudre lyophilisée de pipéracilline sodique / tazobactam sodique pour injection). Sandoz Canada Inc., No de contrôle : 277995, Date de révision : 3 avril 2024.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

PrPIPÉRACILLINE ET TAZOBACTAM POUR INJECTION pipéracilline sodique / tazobactam sodique

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Pipéracilline et Tazobactam pour injection** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet **Pipéracilline et Tazobactam pour injection**.

Mises en garde et précautions importantes

Si vous êtes allergique à la pénicilline, aux céphalosporines ou à d'autres allergènes, parlez-en à votre médecin. Si une réaction allergique survient pendant que vous suivez un traitement par Pipéracilline et Tazobactam pour injection, cessez de prendre ce médicament et consultez immédiatement un médecin.

Pourquoi utilise-t-on Pipéracilline et tazobactam pour injection?

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

- De l'appendice et la membrane de l'abdomen (péritoine)
- De la peau
- De l'appareil reproducteur féminin
- Des poumon et voies aériennes inférieures : infections contractées dans la collectivité ou en milieu hospitalier

Les médicaments antibactériens comme Pipéracilline et Tazobactam pour injection visent seulement à traiter les infections d'origine bactérienne et ne ciblent pas les infections virales. Même si vous vous sentez mieux au début du traitement, vous devez prendre Pipéracilline et Tazobactam pour injection selon les directives du médecin. L'abus ou l'usage excessif de Pipéracilline et Tazobactam pour injection pourrait provoquer la croissance de bactéries qui ne seront pas éliminées (résistance). Cela signifie que Pipéracilline et Tazobactam pour Injection pourrait ne plus fonctionner pour vous à l'avenir.

Comment agit Pipéracilline et Tazobactam pour injection?

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

Quels sont les ingrédients de Pipéracilline et tazobactam pour injection?

Ingrédients médicinaux : pipéracilline sodique et tazobactam sodique

Ingrédients non médicinaux : Aucuns

Pipéracilline et tazobactam pour injection se présente sous les formes posologiques suivantes:

La poudre lyophilisée pour injection est disponible sous:

- 2,25 g (2 g de pipéracilline sous forme de pipéracilline sodique / 0,25 g de tazobactam sous forme de tazobactam sodique)
- 3,375 g (3 g de pipéracilline sous forme de pipéracilline sodique / 0,375 g de tazobactam sous forme de tazobactam sodique)
- 4,5 g (4 g de pipéracilline sous forme de pipéracilline sodique / 0,5 g de tazobactam sous forme de tazobactam sodique)
- 13,5 g (12 g de pipéracilline sous forme de pipéracilline sodique / 1,5 g de tazobactam sous forme de tazobactam sodique)
- 40,5 g (36 g de pipéracilline sous forme de pipéracilline sodique / 4,5 g de tazobactam sous forme 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 des pénicillines, à des céphalosporines ou aux inhibiteurs de bêta lactamases.

Pour vous permettre d'éviter les effets secondaires et d'utiliser le médicament correctement, parlez à votre professionnel de la santé avant de prendre Pipéracilline et tazobactam pour injection. Mentionnez tout état de santé ou problème vous pourriez avoir, notamment si:

- vous êtes allergique à Pipéracilline et tazobactam pour injection, à la pénicilline, aux céphalosporines ou aux inhibiteurs de bêta-lactamases
- souffrez de de fibrose kystique
- avez des antécédents de diarrhée grave ou de problèmes intestinaux dus à un antibiotique;
- avez des problèmes de rein, du foie ou de la vésicule biliaire

- avez problèmes des saignements
- vous êtes une femme enceinte ou vous envisagez une grossesse ou vous allaitez. La pipéracilline passe en faibles quantités dans le lait maternel.
- avez plus de 65 ans et vous souffrez de troubles du rein, du foie ou de la vésicule biliaire
- suivez un régime alimentaire faible en sodium. Ce produit contient du sodium
- votre taux sanguin de potassium est faible
- recevez un traitement cytotoxique ou vous prenez du méthotrexate (pour le traitement du cancer)
- prenez des diurétiques (médicament qui augmente la production d'urine)
- prenez des anticoagulants (ex., de l'héparine) ou d'autres médicaments pouvant affecter la formation de caillots sanguins
- êtes traité pour la gonorrhée

Autres mises en garde à connaître:

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

- diarrhée grave ou durable (selles liquides ou sanguinolentes) avec ou sans fièvre, douleurs d'estomac ou hypersensibilité.

Vous pourriez avoir une colite à *Clostridium difficile* (maladie inflammatoire de l'intestin)

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments que vous prenez, y compris la drogue, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine alternative.

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

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

Dose habituelle:

Votre médecin vous prescrira la dose qui vous convient le mieux en fonction de la gravité et du type d'infection bactérienne que vous présentez. Si vous souffrez de troubles du rein ou si vous prenez des médicaments qui interagissent avec Pipéracilline et tazobactam pour injection, votre médecin saura en adapter la dose.

La posologie habituelle de Pipéracilline et tazobactam pour injection chez l'adulte est de 3 g / 0,375 g, administrés toutes les six heures, pour une dose totale de 12 g / 1,5 g par jour.

Pour les infections intra-abdominales, la dose de Pipéracilline et tazobactam pour injection chez l'adulte est de 4 g / 0,5 g, administrés toutes les huit heures, pour une dose totale de 12 g / 1,5 g par jour.

Pour la pneumonie nosocomiale, la dose de Pipéracilline et tazobactam pour injection chez l'adulte est de 4 g / 0,5 g, en association avec un aminoside (type d'antibiotique), toutes les six heures, pour une dose totale de 16 g / 2 g par jour.

Surdose:

- Les symptômes d'un surdosage sont : nausées, vomissements, diarrhée
- excitabilité neuromusculaire (sensibilité accentuée des muscles et des nerfs)
- convulsions (contractions involontaires des muscles)

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Pipéracilline et tazobactam pour injection, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Discutez avec votre médecin si vous soupçonnez une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires possibles associés à l'utilisation de Pipéracilline et tazobactam pour injection?

Cette liste d'effets secondaires possibles associés à la prise de Pipéracilline et tazobactam pour injection n'est pas complète. En cas d'effets secondaires qui ne figurent pas sur cette liste, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé.

Parmi les effets secondaires possibles, mentionnons:

- nausées ou indigestion
- vomissements

- diarrhée ou constipation
- éruptions cutanées, démangeaisons ou rougeur de la peau
- réactions allergiques comme l'urticaire
- une nouvelle infection causée par une bactérie résistante à Pipéracilline et tazobactam pour injection (surinfection)
- troubles du sommeil
- maux de tête, étourdissements ou sensation de tête légère
- anxiété, transpirations, agitation
- essoufflement
- douleurs à la poitrine
- douleurs abdominales ou gonflement
- fièvre
- douleur

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Pipéracilline et Tazobactam pour Injection. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Discutez-en avec votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez sans tarder des soins médicaux
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Douleur à la poitrine		✓	
Diarrhée			✓
PEU FRÉQUENT			
Confusion		✓	
Convulsions		✓	
Hallucinations		✓	
Jaunisse (jaunissement de la peau ou des yeux)		✓	
RARE			
Réactions allergiques: serrement de la poitrine, étourdissements, sensation d'être le point de s'évanouir, urticaire, démangeaisons, essoufflement, éruption cutanée grave, desquamation de la peau ou formation d'ampoules, gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la langue, respiration difficile, respiration sifflante.		✓	
Lymphohistiocytose hémophagocytaire (affection pour laquelle vos globules blancs attaquent vos organes et d'autres cellules sanguines) : fièvre, hypertrophie du foie et de la rate, gonflement des ganglions lymphatiques, éruptions cutanées, jaunissement de la peau et des yeux, problèmes respiratoires, maux d'estomac, vomissements et diarrhée, maux de tête, difficultés à marcher, sensation de faiblesse et ecchymoses fréquentes. Cela peut être grave et entraîner la mort.			✓
Réactions cutanées graves (réactions			✓

<p>cutanées graves pouvant également toucher d'autres organes):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Desquamation (détachement de fines plaques de peau) ou formation d'ampoules (avec ou sans pus) pouvant toucher les yeux, la bouche, le nez ou les organes génitaux, démangeaisons, éruptions cutanées graves, bosses sous la peau, douleur cutanée, changements de couleur de la peau (rougeurs, jaunissement, coloration violacée) - - Enflure et rougeur des yeux ou du visage - - Sensation de grippe, fièvre, frissons, courbatures, ganglions enflés, toux - - Essoufflement, douleur ou inconfort à la poitrine » 			
--	--	--	--

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné lié à l'utilisation d'un produit de santé auprès de Santé Canada :

- En consultant la page Internet consacrée à la Déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour obtenir de l'information sur la marche à suivre pour soumettre une déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- En composant le 1-866-234-2345 (numéro sans frais)

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

Conservation :

Les fioles de Pipéracilline et tazobactam pour injection doivent être conservées entre 15°C à 30°C.

Fioles à dose unique et format de pharmacie, jeter toute portion non utilisée.

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

Pour obtenir plus de renseignements sur Pipéracilline et tazobactam pour injection :

- Parlez à votre professionnel de la santé
- On peut obtenir la version complète de la monographie du produit, y compris le présent feuillet « Renseignements destinés aux patients », le tout rédigé à l'intention des professionnels de la santé, en consultant le site Internet de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produitssante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Internet du fabricant (www.sterimaxinc.com), ou en composant le 1-800-881-3550.

SteriMax Inc. a préparé ce feuillet.

Dernière révision : Le 24 Septembre 2024