PrPipéracilline et Tazobactam pour injection

Pipéracilline sodique / tazobactam sodique – Norme fabricant

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Intraveineuse	Poudre lyophilisée pour injection 2,25 g/fiole (2 g de pipéracilline sous forme de pipéracilline sodique, 0,25 g de tazobactam sous forme de tazobactam sodique) 3,375 g/fiole (3 g de pipéracilline sous forme de pipéracilline sodique, 0,375 g de tazobactam sous forme de tazobactam sodique) 4,5 g/fiole (4 g de pipéracilline sous forme de pipéracilline sodique, 0,50 g de tazobactam sous forme de tazobactam sodique) 13,5 g/fiole (12 g de pipéracilline sous forme de pipéracilline sodique, 1,50 g de tazobactam sous forme de tazobactam sodique) 40,5 g/fiole (36 g de pipéracilline sous forme de pipéracilline sodique, 4,50 g de tazobactam sous forme de tazobactam sodique)	Il n'y a pas d'ingrédients non médicinaux d'importance clinique. *Pour la liste complète, voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.*

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Pipéracilline et Tazobactam pour injection (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 influenzæ* 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 influenzæ, Klebsiella pneumoniæ* et *Pseudomonas æruginosa.* La pneumonie nosocomiale à *P. æruginosa* doit être traitée en association avec un aminoside). (Voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

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 sont connus.

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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Populations particulières</u>, Personnes âgées** et **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, <u>Posologie recommandée et ajustement posologique</u>, Insuffisance rénale**).

Enfants (< 12 ans) :
Le profil d'innocuité et d'efficacité de Pipéracilline et Tazobactam pour injection n'a pas été établi chez les enfants de moins de 12 ans (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Populations particulières</u>, Enfants**).

CONTRE-INDICATIONS

L'emploi de Pipéracilline et Tazobactam pour injection (pipéracilline sodique-tazobactam sodique) est contre-indiqué :
- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de sa formulation ou des composants de son contenant. Voir **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** pour connaître la liste complète des ingrédients.
- Chez les patients ayant des antécédents de réactions allergiques à n'importe quelle pénicilline ou céphalosporine ou aux inhibiteurs de β-lactamases.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes
- 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.
- Avant d'amorcer le traitement par Pipéracilline et Tazobactam pour injection (pipéracilline sodique-tazobactam sodique), 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.

<u>Généralités</u>
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, Pipéracilline et Tazobactam pour injection ne doit pas être administré par voie intraveineuse avec des solutions <u>ne</u> contenant <u>que</u> du bicarbonate de sodium (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, <u>Administration</u>, 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 **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, <u>Interactions médicament-médicament</u>**).

<u>Capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine</u>
L'effet de Pipéracilline et Tazobactam pour injection sur la capacité de conduire un véhicule et de faire fonctionner des machines n'a fait l'objet d'aucune étude.

<u>Carcinogenèse et mutagenèse</u>
Aucune étude de longue durée n'a été menée chez l'animal pour évaluer le pouvoir cancérogène de l'association pipéracilline-tazobactam, de la pipéracilline ou du tazobactam.

<u>Appareil digestif</u>
Maladies associées à *Clostridium difficile*
Des cas de maladies associées à *Clostridium difficile* (MACD) ont été signalés en rapport avec l'utilisation de nombreux agents antibactériens, y compris Pipéracilline et Tazobactam pour injection. L'intensité des MACD peut varier d'une diarrhée légère à une colite mortelle. C'est pourquoi il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de colectasie (mégacôlon toxique) ou de perforation du côlon suite à l'administration d'un agent antibactérien. Des cas de MACD ont été signalés jusqu'à 2 mois suivant l'arrêt du traitement antibactérien.

Le traitement par des agents antibactériens peut perturber la flore normale du côlon et favoriser ainsi la prolifération de *Clostridium difficile. Clostridium difficile* secrète des toxines (A et B) qui sont à l'origine de la maladie. Les MACD sont une cause fréquente de morbidité et de mortalité; elles peuvent s'avérer réfractaires au traitement antimicrobien.

En cas de MACD présumée ou confirmée, on doit instaurer les mesures thérapeutiques appropriées. En général, les cas bénins de MACD répondent bien à un simple arrêt du traitement antibactérien non dirigé contre *Clostridium difficile.* Dans les cas modérés ou graves, on doit envisager l'administration de liquides, d'électrolytes, de suppléments protéiques et d'un traitement antibactérien dont l'efficacité clinique contre *Clostridium difficile* est reconnue. Si la situation clinique l'indique, une évaluation chirurgicale peut être entreprise, car certains cas graves peuvent nécessiter une intervention chirurgicale (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

<u>Hématologie</u>
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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Surveillance et analyses de laboratoire</u>**).

<u>Neurologie</u>
À l'instar des autres pénicillines, une excitabilité neuromusculaire ou des convulsions peuvent survenir si des doses supérieures à celles qui sont recommandées (particulièrement en présence d'insuffisance rénale) sont administrées par voie intraveineuse.

<u>Fonction rénale</u>
Si la clairance de la créatinine est inférieure à 40 mL/min ou si le patient est sous dialyse [hémodialyse et dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA)]), la dose intraveineuse doit être adaptée au degré d'insuffisance rénale du patient (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, <u>Posologie recommandée et ajustement posologique</u>, Insuffisance rénale**). Voir aussi **<u>Hématologie</u>** et **<u>Neurologie</u>** ci-haut.

<u>Sensibilité et résistance</u>
Il faut se rappeler que l'émergence de microorganismes résistants, susceptibles de causer des surinfections, est toujours possible. En pareil cas, il faut prendre les mesures appropriées.

<u>Fonction sexuelle et reproduction</u>
Lors d'études menées chez l'animal, des effets toxiques sur 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.

<u>Réactions cutanées</u>
De graves réactions cutanées, y compris le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique, ont été signalées chez des patients recevant l'association pipéracilline-tazobactam (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Il faut suivre de près les patients présentant des éruptions cutanées et interrompre le traitement combiné de pipéracilline-tazobactam si les lésions s'aggravent.

<u>Populations particulières</u>
Femmes enceintes : Les 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. 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.

Femmes qui 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 le nourrisson.

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.

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 **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, <u>Posologie recommandée et ajustement posologique</u>, 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 54,28 mg (2,36 mEq) de sodium par gramme de pipéracilline contenue dans l'association médicamenteuse. Aux doses habituellement recommandées, les patients ingèrent de 651 à 868 mg/jour (28,3 et 37,7 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.

On sait que ce médicament est éliminé de façon importante par voie rénale 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.

<u>Surveillance et analyses de laboratoire</u>
Pipéracilline et Tazobactam pour injection renferme en tout 2,36 mEq (54,28 mg) de sodium (Na^+) par gramme de pipéracilline contenue dans l'association médicamenteuse. Il faut en tenir compte lorsqu'on traite un patient dont l'état requiert un régime hyposodé. On doit évaluer périodiquement les électrolytes chez les patients dont les réserves potassiques sont basses et envisager la possibilité d'une hypokaliémie chez les patients dont les réserves potassiques sont potentiellement basses et qui suivent un traitement cytotoxique ou diurétique.

Une évaluation périodique de la fonction hématopoïétique doit être effectuée, surtout chez les patients qui suivent un traitement prolongé (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Hématologie</u>** et **EFFETS INDÉSIRABLES, <u>Anomalies des résultats hématologiques et biochimiques</u>**).

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 ou d'autres médicaments susceptibles de modifier la coagulation sanguine ou le fonctionnement des thrombocytes (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, <u>Interactions médicament-médicament</u>**).

La pipéracilline peut diminuer l'élimination du méthotrexate. Or, il faut surveiller les concentrations sériques de méthotrexate chez les patients qui suivent un traitement concomitant par Pipéracilline et Tazobactam pour injection et le méthotrexate (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, <u>Interactions médicament-médicament</u>**).

EFFETS INDÉSIRABLES

<u>Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques</u>
Comme 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 d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les manifestations indésirables liées aux médicaments et pour estimer les taux.

Essais cliniques (sauf les essais sur la pneumonie nosocomiale)
Lors des études cliniques, 2 621 patients, à l'échelle mondiale, ont été traités par Pipéracilline et Tazobactam pour injection 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 Pipéracilline and Tazobactam pour injection 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 Pipéracilline and Tazobactam pour injection, 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 Pipéracilline et Tazobactam pour injection, 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 sur la pneumonie nosocomiale
Dans un essai terminé ayant porté sur la pneumonie nosocomiale, 222 patients ont été traités par Pipéracilline et Tazobactam pour injection à la dose de <u>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</u>. Dans cet essai, des effets indésirables sont survenus en cours de traitement chez 402 patients, dont 204 (91,9 %) traités par pipéracilline-tazobactam et 198 (92,1 %) 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 Pipéracilline et Tazobactam pour injection 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 excoriations[1] (1,4 %) et la sudation (1,4 %).

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

<u>Effets indésirables peu courants (≤ 1%) du médicament observés au cours des essais cliniques</u>
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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Hématologie</u>**).
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.
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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Appareil digestif</u>**).
Troubles généraux et états associés au point d'administration : rigueurs, malaises, soif.
Troubles hépatobiliaires : jaunisse.
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 musculosquelettiques, des tissus conjonctifs et des os : myalgie, arthralgie, dorsalgie.
Troubles du système nerveux : syncope, tremblements, convulsions, altération du goût.
Troubles psychiatriques : confusion, hallucinations, dépression.
Troubles des reins et des voies urinaires : rétention, dysurie, oligurie, hématurie, incontinence.
Troubles de l'appareil reproductif et troubles mammaires : leucorrhée, prurit génital.
Troubles de l'appareil respiratoire et thoracique et troubles médiastinaux : oedème pulmonaire, bronchospasmes, toux.
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanées : diaphorèse, nécrolyse épidermique toxique.
Troubles vasculaires : bouffées vasomotrices, hypotension.

Essais cliniques sur la pneumonie nosocomiale
Les effets indésirables liés au médicament qui ont été signalés chez 1 % des patients ou moins dans l'essai clinique de Pipéracilline et Tazobactam pour injection, associé 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 thrombocytopénie, 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.

<u>Anomalies des résultats hématologiques et biochimiques</u>
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 pancytopénie, l'anémie, une baisse du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, la thrombocytopénie, une augmentation du nombre de plaquettes, l'éosinophilie, la leucopénie, la neutropénie. La leucopénie ou la neutropénie associée à l'administration de Pipéracilline et Tazobactam pour injection 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 et 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 Pipéracilline et Tazobactam pour injection 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 PIPRACIL® (pipéracilline sodique) :
Troubles hépatobiliaires : hépatite cholestatique
Troubles du système nerveux : relaxation musculaire prolongée (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, <u>Interactions médicament-médicament</u>, Vécuronium**)
Troubles des reins et des voies urinaires : rares cas de néphrite interstitielle.
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanées : rares cas de d'érythème polymorphe et de syndrome de Stevens-Johnson.

<u>Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit</u>
D'autres manifestations indésirables relatives à l'emploi de Pipéracilline et Tazobactam pour injection ont été rapportées par la pharmacovigilance mondiale. Les circonstances font en sorte que la relation de cause à effet avec Pipéracilline et Tazobactam pour injection demeure incertaine :
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : anémie hémolytique, anémie, thrombocytose, agranulocytose, pancytopénie.
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, nécrolyse épidermique toxique, dermatite bulleuse.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

<u>Interactions médicament-médicament</u>

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.

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 Pipéracilline et Tazobactam pour injection et de tobramycine à des patients normorénaux ou présentant une insuffisance rénale légère à modérée a entraîné une légère diminution des concentrations sériques de tobramycine, mais n'a pas eu d'effet important sur 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 Pipéracilline et Tazobactam pour injection 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 Pipéracilline et Tazobactam pour injection 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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Surveillance et analyses de laboratoires</u>**).

Vécuronium
L'administration de la pipéracilline et du vécuronium a été mise en cause dans la prolongation du blocage neuromusculaire par le vécuronium. Pipéracilline et Tazobactam pour injection 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 d'accompagnement 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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Surveillance et analyses de laboratoire</u>**).

Lorsque Pipéracilline et Tazobactam pour injection est administré en même temps qu'un autre antibiotique, on ne doit pas mélanger les deux médicaments dans la même solution, mais les administrer séparément.

<u>Interactions médicament-aliment</u> — Aucune interaction n'a été établie avec les aliments.

<u>Interactions médicament-herbe médicinale</u> — Aucune interaction n'a été établie avec les produits à base d'herbes médicinales.

<u>Effets du médicaments sur les résultats des analyses de laboratoire</u>
À l'instar des autres pénicillines, l'administration de Pipéracilline et Tazobactam pour injection 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®**)[2].

[2]*CLINITEST® et DIASTIX® sont des marques déposées de la division Ames, Laboratoires Miles, Inc. ** TES-TAPE® est une marque déposé d'Eli Lilly.

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.

<u>Effets du médicament sur le mode de vie</u> — Aucune interaction n'a été établie avec le mode de vie.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

<u>Posologie recommandée et ajustement posologique</u>
La posologie quotidienne habituelle totale de Pipéracilline et Tazobactam pour injection chez l'adulte est de 3,375 g (3,0 g de pipéracilline sodique / 0,375 g de tazobactam sodique) toutes les six heures pour un total de 13,5 g (12,0 g de pipéracilline sodique / 1,5 g de tazobactam sodique).

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

Pneumonie nosocomiale
La dose initiale du traitement de présomption de la pneumonie nosocomiale par Pipéracilline et Tazobactam pour injection doit commencer à <u>4,5 g (4,0 g de pipéracillin sodique / 0,5 g de tazobactam sodique) toutes les six heures, en association avec un aminoside, pour un total de 18,0 g (16,0 g de pipéracilline sodique / 2,0 g de tazobactam sodique)</u>. Lorsque le *Pseudomonas aeruginosa* est isolé, il faut continuer le traitement avec l'aminoside. Si le *Pseudomonas aeruginosa* n'est pas isolé, le médecin traitant peut cesser l'administration de l'aminoside s'il le juge à propos.

Comme les bêtalactamines entraînent l'inactivation *in vitro* des aminosides, on recommande que Pipéracilline et Tazobactam pour injection et l'aminoside soient administrés séparément. Piperacilline et Tazobactam pour injection et l'aminoside doivent être reconstitués, dilués et administrés séparément lorsqu'un traitement concomitant avec un aminoside est indiqué (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, <u>Interactions médicament-médicament</u>, Aminosides**).

Pipéracilline et Tazobactam pour injection n'est pas compatible avec la tobramycine administrée simultanément à l'aide d'une tubulure en Y. La compatibilité de Pipéracilline et Tazobactam pour injection avec d'autres aminosides n'a pas été établie.

Insuffisance rénale
En présence d'insuffisance rénale, la dose intraveineuse de Pipéracilline et Tazobactam pour injection (pipéracilline sodique-tazobactam sodique) doit être ajustée selon la gravité du dysfonctionnement rénal. Chez les patients atteints de pneumonie nosocomiale recevant un traitement concomitant par aminoside, la posologie de l'aminoside doit être adaptée selon les recommandations propres au produit utilisé. Les posologies quotidiennes recommandées pour Pipéracilline et Tazobactam pour injection chez les patients atteints d'insuffisance rénale sont les suivantes :

Posologies de Pipéracilline et Tazobactam pour injection recommandées pour les patients normorénaux et les 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 toutes les 6 h	4,5 toutes les 6 h
20 à 40 mL/min*	2,25 toutes les 6 h	3,375 toutes les 6 h
< 20 mL/min*	2,25 toutes les 8 h	2,25 toutes les 6 h
Hémodialyse**	2,25 toutes les 12h	2,25 toutes les 8 h
DPCA***	2,25 toutes les 12h	2,25 toutes les 8 h

* Clairance de la créatinine pour les patients qui ne sont pas sous hémodialyse
** On devrait administrer 0,75 g après chaque séance d'hémodialyse les jours de l'hémodialyse
*** DPCA : dialyse péritonéale continue ambulatoire

Chez les patients hémodialysés, la dose maximale de Pipéracilline et Tazobactam pour injection est de 2,25 g (2,0 g de pipéracilline sodique / 0,25 g de tazobactam sodique) administrée toutes les 12 heures pour toutes les indications sauf la pneumonie nosocomiale, et de 2,25 g (2,0 g de pipéracilline sodique / 0,25 g de tazobactam sodique) toutes les 8 heures pour la pneumonie nosocomiale. De plus, puisque l'hémodialyse élimine 30 à 40 % de la dose de Pipéracilline et Tazobactam pour injection dose en 4 heures, une dose additionnelle de 0,75 g (0,67 g de pipéracilline sodique / 0,08 g de tazobactam sodique) doit être administrée après chaque séance de dialyse. En présence d'insuffisance rénale, la mesure des taux sériques de Pipéracilline et Tazobactam pour injection aidera à adapter la posologie.

L'ajustement de la posologie repose sur les données pharmacocinétiques. Aucune étude clinique n'a été réalisée sur l'utilisation de Pipéracilline et Tazobactam pour injection chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Durée du traitement
Le traitement par Pipéracilline et Tazobactam pour injection dure habituellement de 7 à 10 jours. Cependant, il est recommandé de poursuivre le traitement de 7 à 14 jours dans les cas de pneumonie nosocomiale. Dans tous les cas, la durée du traitement dépendra de la gravité de l'infection et de l'évolution clinique et bactériologique du patient.

<u>Administration</u>
Pipéracilline et Tazobactam pour injection doit être administré par perfusion intraveineuse lente durant 30 minutes (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, <u>Pharmacocinétique</u>**).

Reconstitution des fioles à dose unique et fioles grands formats pour pharmacies :

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

Reconstituer Pipéracillin et Tazobactam pour injection avec 5 mL d'un ***diluant compatible*** de la liste suivante par gramme de pipéracilline	**Diluer davantage** 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 %$^{\alpha}$ Eau stérile pour injection* Solution injectable de dextrose à 5 % Solution saline de dextrane à 6 %$^{\alpha}$ Solution de Ringer au lactate$^{\beta}$ *Le volume maximal recommandé d'eau stérile pour injection est de 50 mL par dose. $^{\alpha}$Études de compatibilité effectuées sur des sacs en PVC et en polyoléfine pour perfusion i.v. $^{\beta}$Études de compatibilité effectuées sur des sacs en polyoléfine pour perfusion i.v.

La solution de Ringer au lactate est compatible avec Pipéracilline et Tazobactam pour injection.

<u>Reconstitution des fioles grand format pour pharmacies – Pipéracilline 12 g (sous forme de pipéracilline sodique) et Tazobactam 1,5 g (sous forme de tazobactam sodique) :</u>
Reconstituer la fiole grand format pour pharmacie dans exactement 51 mL d'un diluant compatible en utilisant un produit qui figure dans la liste ci-dessous pour obtenir une concentration de 200 mg/mL de pipéracilline et de 25 mg/mL de tazobactam. Agiter le contenant par un mouvement de rotation jusqu'à dissolution. Il faut diluer la solution davantage avec un diluant recommandé jusqu'à ce que le volume final recherché soit obtenu.

Reconstitution des fioles grand format pour pharmacies – 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 par fiole grand format pour pharmacies.	**Diluer davantage** 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 %$^{\alpha}$ Eau stérile pour injection* Solution injectable de dextrose à 5 % Solution saline de dextrane à 6 %$^{\alpha}$ Solution de Ringer au lactate$^{\beta}$ *Le volume maximal recommandé d'eau stérile pour injection est de 50 mL par dose. $^{\alpha}$Études de compatibilité effectuées sur des sacs en PVC et en polyoléfine pour perfusion i.v. $^{\beta}$Études de compatibilité effectuées sur des sacs en polyoléfine pour perfusion i.v.

<u>Reconstitution des fioles grand format pour pharmacies – Pipéracilline 36 g (sous forme de pipéracilline sodique) et Tazobactam 4,5 g (sous forme de tazobactam sodique) :</u>
Reconstituer la fiole grand format pour pharmacie dans exactement 152 mL d'un diluant compatible en utilisant un produit qui figure dans la liste ci-dessous pour obtenir une concentration de 200 mg/mL de pipéracilline et de 25 mg/mL de tazobactam. Agiter le contenant par un mouvement de rotation jusqu'à dissolution. Il faut diluer la solution davantage avec un diluant recommandé jusqu'à ce que le volume final recherché soit obtenu.

Reconstitution des fioles grand format pour pharmacies – 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 par fiole grand format pour pharmacies.	**Diluer davantage** 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 %$^{\alpha}$ Eau stérile pour injection* Solution injectable de dextrose à 5 % Solution saline de dextrane à 6 %$^{\alpha}$ Solution de Ringer au lactate$^{\beta}$ *Le volume maximal recommandé d'eau stérile pour injection est de 50 mL par dose. $^{\alpha}$Études de compatibilité effectuées sur des sacs en PVC et en polyoléfine pour perfusion i.v. $^{\beta}$Études de compatibilité effectuées sur des sacs en polyoléfine pour perfusion i.v.

La solution de Ringer au lactate est compatible avec Pipéracilline et Tazobactam pour injection.

<u>Perfusion intraveineuse intermittente</u> – Reconstituer, comme il a été décrit précédemment, dans 5 mL d'un diluant recommandé par 1 gramme de pipéracilline et diluer davantage la solution reconstituée dans le volume recherché (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 et en plastique (sacs pour perfusion i.v.) lorsqu'il est reconstitué avec un diluant recommandé.

Les études sur la stabilité de Pipéracilline et Tazobactam pour injection en fioles de verre ont démontré que la solution conservait sa stabilité chimique (puissance, pH de la solution reconstituée, apparence, description et limpidité) pendant 24 heures à température ambiante et pendant 48 heures au réfrigérateur. Jeter les portions non utilisées après 24 heures de conservation à température ambiante ou après 48 heures sous réfrigération.

Les études sur la stabilité de Pipéracilline et Tazobactam pour injection présenté dans des sacs en PVC ont démontré que la solution conservait sa stabilité chimique avec la solution de Ringer au lactate (puissance, pH de la solution reconstituée, apparence et limpidité de la solution) pendant 24 heures à température ambiante ou pendant 72 heures sous réfrigération. Jeter les portions non utilisées.

EN RAISON DE CONSIDÉRATIONS MICROBIENNES, IL EST HABITUELLEMENT RECOMMANDÉ D'UTILISER LES SOLUTIONS INTRAVEINEUSES DANS UN DÉLAI MAXIMAL DE 24 HEURES À TEMPÉRATURE AMBIANTE OU DE 72 HEURES SOUS RÉFRIGÉRATION (2 à 8 °C).

Les études sur la stabilité et la compatibilité de Pipéracilline et Tazobactam pour injection présenté dans des sacs en polyoléfine pour perfusion i.v. et en PVC pour perfusion i.v. ont démontré que la solution conservait sa stabilité chimique (puissance, apparence et limpidité de la solution) pendant 24 heures à température ambiante ou pendant 72 heures sous réfrigération. Pipéracilline et Tazobactam pour injection ne contient aucun agent de conservation. Les techniques d'asepsie appropriées doivent être utilisées.

À l'instar de tout produit parentéral, avant d'administrer une solution intraveineuse, il faut vérifier par un examen visuel la limpidité et l'absence de particules, de précipités, de changement de couleur et de fuite, lorsque la solution et le contenant le permettent. N'utiliser aucune solution trouble ou présentant des particules, des précipités, un changement de couleur ou une fuite. Jeter toute portion non utilisée.

Directives pour la préparation des fioles grand format pour pharmacies
L'utilisation des fioles grand format pour pharmacies se limite aux hôpitaux qui disposent d'un programme reconnu de mélange de solutions intraveineuses. La fiole grand format pour pharmacies est destinée à la ponction simple pour usages répétés.

Incompatibilités
Pipéracilline et Tazobactam pour injection ne doit pas être ajouté à des produits dérivés du sang ni à des hydrolysats de l'albumine.

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 ou des solutions qui modifient significativement le pH. On peut l'utiliser avec des mélanges pour administration intraveineuse contenant d'autres ingrédients en plus du bicarbonate de sodium, pendant jusqu'à 24 heures à température ambiante et pendant 48 heures sous réfrigération.

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

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

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un surdosage présumé, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

Des cas de surdose de Pipéracilline et Tazobactam pour injection ont été signalés après la commercialisation du produit.

La plupart des réactions observées dans ces cas, y compris les nausées, les vomissements et la diarrhée, ont été signalées également à l'administration des posologies habituelles. Les patients peuvent éprouver une excitabilité neuromusculaire ou des convulsions si des doses supérieures à celles qui sont recommandées (particulièrement en présence d'insuffisance rénale) sont administrées par voie intraveineuse.

Le traitement doit 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 pipéracilline ou de tazobactam par l'hémodialyse. À l'instar d'autres pénicillines, l'administration intraveineuse de fortes doses peut entraîner l'excitabilité neuromusculaire et des convulsions, notamment chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

En cas d'excitabilité motrice ou de convulsions, il convient d'envisager le recours à des mesures générales de soutien, y compris l'administration d'anticonvulsivants (par ex., le diazépam ou les barbituriques).

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

La pipéracilline sodique exerce son activité bactéricide en inhibant la formation de septum et la synthèse de la paroi cellulaire. 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 *in vitro* est active contre différentes bactéries aérobies et anaérobies à Gram positif et à Gram négatif.

<u>Pharmacodynamique</u>
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.

<u>Pharmacocinétique</u>
Absorption : Les concentrations plasmatiques maximales de pipéracilline et de tazobactam sont atteintes dès la fin de la perfusion intraveineuse de Pipéracilline et Tazobactam pour injection (pipéracilline sodique-tazobactam sodique). Après une perfusion de 30 minutes de Pipéracilline et Tazobactam pour injection, la concentration plasmatique de pipéracilline est similaire à celle obtenue après l'administration d'une dose unique équivalente de pipéracilline. Après l'administration de doses de 2,0 g/0,25 g, de 3,0 g/0,375 g et de 4,0 g/0,5 g (pipéracilline sodique-tazobactam sodique), les concentrations plasmatiques maximales moyennes sont respectivement d'environ 134, 242 et 298 µg/mL. Les concentrations plasmatiques moyennes correspondantes de tazobactam sont de 15, 24 et 34 µg/mL.

Après des perfusions intraveineuses de 30 minutes de 3,0 g/0,375 g (pipéracilline sodique-tazobactam sodique) 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 4,0 g/0,5 g ou 2,0 g/0,25 g de l'association pipéracilline sodique-tazobactam sodique toutes les 6 heures, les concentrations sont semblables à celles obtenues après la première dose. Les **tableaux 1 A** et **1B** indiquent les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre après des perfusions de 30 minutes toutes les 6 heures.

TABLEAU 1 (A et 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 (µg/mL)						ASC (µg•h/mL)
	30 min	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	6 hr	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 (µg/mL)						ASC (µg•h/mL)
	30 min	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	6 hr	ASC 0-6
2 g/0,25 g	134 (14)	57 (14)	17,1 (23)	5,2 (32)	2,5 (35)	0,9 (14)[a]	131 (14)
3 g/0,375 g	242 (12)	106 (8)	34,6 (20)	11,5 (19)	5,1 (22)	1,0 (10)	242 (10)
4 g/0,5 g	298 (14)	141 (19)	46,6 (28)	16,4 (29)	6,9 (29)	1,4 (30)	322 (16)

* pipéracilline-tazobactam
[a] N=4 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 et Tazobactam pour injection 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 cérébrorachidien des sujets présentant des méninges non enflammées est peu élevée.

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

<u>Populations particulières et pathologies</u>
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 **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, <u>Posologie recommandée et ajustement posologique</u>, Insuffisance rénale**).

L'hémodialyse élimine 30 à 40 % de la dose administrée de Pipéracilline et Tazobactam pour injection, 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. Pour les recommandations posologiques concernant les patients hémodialysés, voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, <u>Posologie recommandée et ajustement posologique</u>, Insuffisance rénale**.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Les fioles de Pipéracilline et Tazobactam pour injection doivent être conservées à une température ambiante contrôlée de 15 à 25 °C (59 et 86 °F).

Jeter les portions non utilisées des fioles à dose unique et des fioles grand format pour pharmacies.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION — Aucune directive particulière.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Conditionné dans des fioles en verre, Pipéracilline et Tazobactam pour injection (préparation stérile pour usage parentéral associant pipéracilline sodique et tazobactam sodique) se présente sous forme de pain ou de poudre stérile, séché à froid, de couleur blanche ou blanc cassé, contenant les sels sodiques de la pipéracilline et du tazobactam.

Chaque fiole de 2,25 grammes de Pipéracilline et Tazobactam pour injection fournit de la pipéracilline sodique équivalant à 2 grammes de pipéracilline, et du tazobactam sodique équivalant à 0,25 gramme de tazobactam. Chaque fiole renferme 4,72 mEq (109 mg) de sodium.

Chaque fiole de 3,375 grammes de Pipéracilline et Tazobactam pour injection fournit de la pipéracilline sodique équivalant à 3 grammes de pipéracilline, et du tazobactam sodique équivalant à 0,375 gramme de tazobactam. Chaque fiole renferme 7,08 mEq (163 mg) de sodium.

Chaque fiole de 4,5 grammes de Pipéracilline et Tazobactam pour injection fournit de la pipéracilline sodique équivalant à 4 grammes de pipéracilline, et du tazobactam sodique équivalant à 0,5 gramme de tazobactam. Chaque fiole renferme 9,44 mEq (217 mg) de sodium.

Chaque fiole grand format pour pharmacies de 13,5 grammes de Pipéracilline et Tazobactam pour injection fournit de la pipéracilline sodique équivalant à 12 grammes de pipéracilline, et du tazobactam sodique équivalant à 1,5 gramme de tazobactam. Chaque fiole renferme 28,32 mEq (651 mg) de sodium.

Chaque fiole grand format pour pharmacies de 40,5 grammes de Pipéracilline et Tazobactam pour injection fournit de la pipéracilline sodique équivalant à 36 grammes de pipéracilline, et du tazobactam sodique équivalant à 4,5 gramme de tazobactam. Chaque fiole renferme 84,96 mEq (1953 mg) de sodium.

Date de révision : Le 25 mars 2015

Steri*Max* Inc., Oakville, ON L6H 6R4 • 1-800-881-3550 • www.sterimaxinc.com IIAJ000.04

PrPiperacillin and Tazobactam for Injection

Piperacillin Sodium/Tazobactam Sodium – Manufacturer's Standard

SUMMARY PRODUCT INFORMATION

Route of Administration	Dosage Form / Strength	Clinically Relevant Nonmedicinal Ingredients
Intravenous	Lyophilized Powder for Injection 2.25 g/vial (2 g piperacillin as piperacillin sodium, 0.25 g tazobactam as tazobactam sodium) 3.375 g/vial (3 g piperacillin as piperacillin sodium, 0.375 g tazobactam as tazobactam sodium) 4.5 g/vial (4 g piperacillin as piperacillin sodium, 0.50 g tazobactam as tazobactam sodium) 13.5 g/vial (12 g piperacillin as piperacillin sodium, 1.50 g tazobactam as tazobactam sodium) 40.5 g/vial (36 g piperacillin as piperacillin sodium, 4.50 g tazobactam as tazobactam sodium)	There are no clinically relevant nonmedicinal ingredients. *For a complete listing see Dosage Forms, Composition and Packaging section.*

INDICATIONS AND CLINICAL USE

Piperacillin and Tazobactam for Injection (piperacillin sodium/tazobactam sodium) is indicated for the treatment of patients with systemic and/or local bacterial infections, caused by piperacillin resistant, piperacillin/tazobactam susceptible, β-lactamase producing strains of the designated microorganisms in the specified conditions listed below:

a) INTRA-ABDOMINAL INFECTIONS

Appendicitis (complicated by rupture or abscess) and peritonitis caused by piperacillin resistant, β-lactamase producing strains of *Escherichia coli* or members of the *Bacteroides fragilis* group.

b) SKIN AND SKIN STRUCTURE INFECTIONS

Uncomplicated and complicated skin and skin structure infections, including cellulitis, cutaneous abscess, acute ischemic/diabetic foot infections caused by piperacillin resistant β-lactamase producing strains of *Staphylococcus aureus* (not methicillin-resistant strains).

c) GYNECOLOGICAL INFECTIONS

Postpartum endometritis or pelvic inflammatory disease caused by piperacillin resistant, β-lactamase producing strains of *Escherichia coli.*

d) COMMUNITY-ACQUIRED LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

Community-acquired pneumonia (moderate severity only) caused by piperacillin resistant, β-lactamase producing strains of *Haemophilus influenza.*

e) NOSOCOMIAL PNEUMONIA

Nosocomial pneumonia (moderate to severe) caused by piperacillin-resistant, β-lactamase producing strains of *Staphylococcus aureus* and by piperacillin/tazobactam-susceptible *Acinetobacter baumannii*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa.* Nosocomial pneumonia caused by *P. aeruginosa* should be treated in combination with an aminoglycoside (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

While Piperacillin and Tazobactam for Injection is indicated only for the conditions listed above, infections caused by piperacillin susceptible organisms are also amenable to Piperacillin and Tazobactam for Injection treatment due to its piperacillin content. The tazobactam component of this combination product does not decrease the activity of the piperacillin component against piperacillin susceptible organisms. Therefore, the treatment of polymicrobial infections caused by piperacillin susceptible organisms and β-lactamase producing organisms susceptible to Piperacillin and Tazobactam for Injection should not require the addition of another antibiotic.

Piperacillin and Tazobactam for Injection may be useful as presumptive therapy in the indicated conditions prior to identification of causative organisms because of its broad spectrum of bactericidal activity against gram-positive and gram-negative aerobic and anaerobic organisms.

Appropriate cultures should usually be performed before initiating antimicrobial treatment in order to isolate and identify the organisms causing infection and to determine their susceptibility to Piperacillin and Tazobactam for Injection. Antimicrobial therapy should be adjusted, if appropriate, once results of culture(s) and antimicrobial susceptibility testing are known.

Geriatrics (> 65 years of age):

Patients over 65 years of age are not at an increased risk of developing adverse effects solely because of age. However, dosage should be adjusted in the presence of renal insufficiency (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS, Special Populations, Geriatrics** and **DOSAGE AND ADMINISTRATION, Recommended Dose and Dosage Adjustment, Renal Insufficiency**).

Pediatrics (< 12 years of age):

Safety and efficacy in children below the age of 12 years have not been established (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS, Special Populations, Pediatrics**).

CONTRAINDICATIONS

The use of Piperacillin and Tazobactam for Injection (piperacillin sodium/tazobactam sodium) is contraindicated in:

- Patients who are hypersensitive to this drug or to any ingredient in the formulation or component of the container. For a complete listing, see the **DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING** section.
- Patients with a history of allergic reactions to any of the penicillins and/or cephalosporins or β-lactamase inhibitors.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Serious Warnings and Precautions

- Serious and occasionally fatal hypersensitivity (anaphylactoid reaction, anaphylactic reaction, anaphylactoid shock, anaphylactic shock) reactions have been reported in individuals receiving therapy with penicillins. These reactions are more apt to occur in individuals with a history of sensitivity to multiple allergens. There have been reports of individuals with a history of penicillin hypersensitivity who have experienced severe hypersensitivity reactions when treated with cephalosporins.
- Before initiating therapy with Piperacillin and Tazobactam for Injection (piperacillin sodium/tazobactam sodium), careful inquiry should be made concerning previous hypersensitivity reactions to penicillins, cephalosporins or other allergens. If an allergic reaction occurs during therapy with Piperacillin and Tazobactam for Injection, the antibiotic should be discontinued and appropriate therapy instituted. Serious anaphylactoid reactions require immediate emergency treatment with epinephrine, oxygen and intravenous steroids and airway management, including intubation, should also be administered as indicated.

General

As with other semisynthetic penicillins, piperacillin therapy has been associated with an increased incidence of fever and rash in cystic fibrosis patients.

Because of chemical instability, Piperacillin and Tazobactam for Injection should not be used for intravenous administration with solutions containing only sodium bicarbonate (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION, Administration, Reconstitution**).

Piperacillin and Tazobactam for Injection should not be added to blood products or albumin hydrolysates.

Use of Piperacillin and Tazobactam for Injection with other drugs may lead to drug-drug interactions (see **DRUG INTERACTIONS, Drug-Drug Interactions**).

Ability to Drive and use Machines

No studies on the effect of ability to drive or use machines have been performed.

Carcinogenesis and Mutagenesis

Long-term carcinogenicity studies in animals have not been conducted with piperacillin/tazobactam, piperacillin, or tazobactam.

Gastrointestinal

***Clostridium difficile*-Associated Disease**

Clostridium difficile-associated disease (CDAD) has been reported with use of many antibacterial agents, including piperacillin and tazobactam for injection. CDAD may range in severity from mild diarrhea to fatal colitis. It is important to consider this diagnosis in patients who present with diarrhea, or symptoms of colitis, pseudomembranous colitis, toxic megacolon, or perforation of colon subsequent to the administration of any antibacterial agent. CDAD has been reported to occur over 2 months after the administration of antibacterial agents.

Treatment with antibacterial agents may alter the normal flora of the colon and may permit overgrowth of *Clostridium difficile. Clostridium difficile* produces toxins A and B, which contribute to the development of CDAD. CDAD may cause significant morbidity and mortality. CDAD can be refractory to antimicrobial therapy.

If the diagnosis of CDAD is suspected or confirmed, appropriate therapeutic measures should be initiated. Mild cases of CDAD usually respond to discontinuation of antibacterial agents not directed against *Clostridium difficile.* In moderate to severe cases, consideration should be given to management with fluids and electrolytes, protein supplementation, and treatment with an antibacterial agent clinically effective against *Clostridium difficile.* Surgical evaluation should be instituted as clinically indicated, as surgical intervention may be required in certain severe cases (see **ADVERSE REACTIONS**).

Hematologic

Bleeding manifestations or significant leukopenia following prolonged administration have occurred in some patients receiving β-lactam antibiotics, including piperacillin. These reactions have sometimes been associated with abnormalities of coagulation tests such as clotting time, platelet aggregation and prothrombin time and are more likely to occur in patients with renal failure. If bleeding manifestations occur, the antibiotic should be discontinued and appropriate therapy instituted.

Leukopenia and neutropenia may occur, especially during prolonged therapy. Therefore, periodic assessment of hematopoietic function should be performed (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS, Monitoring and Laboratory Tests**).

Neurologic

As with other penicillins, patients may experience neuromuscular excitability or convulsions if higher than recommended doses are given intravenously (particularly in the presence of renal failure).

Renal

In patients with creatinine clearance <40 mL/min and dialysis patients [hemodialysis and chronic ambulatory peritoneal dialysis (CAPD)], the intravenous dose should be adjusted to the degree of renal function impairment (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION, Recommended Dose and Dosage Adjustment, Renal Insufficiency**). Also see **Hematologic** and **Neurologic** above.

Sensitivity/Resistance

The possibility of the emergence of resistant organisms that might cause superinfections should be kept in mind. If this occurs, appropriate measures should be taken.

Sexual Function/Reproduction

Studies in animals have shown reproductive and developmental toxicity in rats at maternally toxic doses when administered intravenously or intraperitoneally but have not shown teratogenicity of the piperacillin/tazobactam combination when administered intravenously.

Skin Reactions

Serious skin reactions, such as Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, have been reported in patients receiving piperacillin/tazobactam (see **ADVERSE REACTIONS**). If patients develop a skin rash they should be monitored closely and pipereacillin/tazobactam discontinued if lesions progress.

Special Populations

Pregnant Women: Studies in animals have shown reproductive and developmental toxicity, but no evidence of teratogenicity, at doses that are maternally toxic. There are no adequate and well-controlled studies with the piperacillin/tazobactam combination or with piperacillin or tazobactam alone in pregnant women. Piperacillin and tazobactam cross the placenta. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response pregnant women should be treated with Piperacillin and Tazobactam for Injection only if the expected benefit outweighs the possible risks to the pregnant woman and fetus.

Nursing Women: Caution should be exercised when Piperacillin and Tazobactam for Injection is administered to nursing mothers. Piperacillin is excreted in low concentrations in human milk; tazobactam concentrations in milk have not been studied. Women who are breast-feeding should be treated only if the expected benefit outweighs the possible risks to the woman and child.

Pediatrics (< 12 years of age): Safety and efficacy in children below the age of 12 have not been established.

Geriatrics (> 65 years of age): Patients over 65 years of age are not at an increased risk of developing adverse effects solely because of age. However, dosage should be adjusted in the presence of renal insufficiency (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION, Recommended Dose and Dosage Adjustment, Renal Insufficiency**).

In general, dose selection for an elderly patient should be approached with caution, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

Piperacillin and Tazobactam for Injection contains 54.28 mg (2.36 mEq) of sodium per gram of piperacillin in the combination product. At the usual recommended doses, patients would receive between 651 and 868 mg/day (28.3 and 37.7 mEq) of sodium. The geriatric population may respond with a blunted natriuresis to salt loading. This may be clinically important with regard to diseases such as congestive heart failure.

This drug is known to be substantially excreted by the kidney, and the risk of toxic reactions to this drug may be greater in patients with impaired renal function. Elderly patients are more likely to have decreased renal function and therefore care should be taken in dose selection. It may be useful to monitor renal function.

Monitoring and Laboratory Tests

Piperacillin and Tazobactam for Injection contains a total of 2.36 mEq (54.28 mg) of sodium (Na^+) per gram of piperacillin in the combination product. This should be considered when treating patients requiring restricted salt intake. Periodic electrolyte determinations should be performed in patients with low potassium reserves, and the possibility of hypokalemia should be kept in mind with patients who have potentially low potassium reserves and who are receiving cytotoxic therapy or diuretics.

Periodic assessment of hematopoietic function should be performed, especially with prolonged therapy (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS, Hematologic** and **ADVERSE REACTIONS, Abnormal Hematologic and Clinical Chemistry Findings**).

Coagulation parameters should be tested more frequently and monitored regularly, during simultaneous administration of Piperacillin and Tazobactam for Injection and high doses of heparin, oral anticoagulants and/or other drugs that may affect the blood coagulation system and/or the thrombocyte function (see **DRUG INTERACTIONS, Drug-Drug Interactions**).

Piperacillin may reduce the excretion of methotrexate. Therefore, to avoid drug toxicity, serum levels of methotrexate should be monitored in patients simultaneously treated with Piperacillin and Tazobactam for Injection and methotrexate (see **DRUG INTERACTIONS, Drug-Drug Interactions**).

ADVERSE REACTIONS

Clinical Trial Adverse Drug Reactions

Because clinical trials are conducted under very specific conditions the adverse reaction rates observed in the clinical trials may not reflect the rates observed in practice and should not be compared to the rates in the clinical trials of another drug. Adverse drug reaction information from clinical trials is useful for identifying drug-related adverse events and for approximating rates.

Clinical Trials (except Nosocomial Pneumonia)

During the clinical investigations, 2621 patients worldwide were treated with piperacillin and tazobactam for injection in phase 3 trials. In the key North American clinical trials (n=830 patients), 90% of the adverse events reported were mild to moderate in severity and transient in nature. However, in 3.2% of the patients treated worldwide, piperacillin and tazobactam for injection was discontinued because of adverse events primarily involving the skin (1.3%), including rash and pruritus; the gastrointestinal system (0.9%), including diarrhea, nausea, and vomiting; and allergic reactions (0.5%).

Adverse local reactions that were reported, irrespective of relationship to therapy with piperacillin and tazobactam for injection, were phlebitis (1.3%), injection site reaction (0.5%), pain (0.2%), inflammation (0.2%), thrombophlebitis (0.2%), and edema (0.1%).

Based on patients from the North American trials (n=1063), the events with the highest incidence in patients, irrespective of relationship to piperacillin and tazobactam for injection therapy, were diarrhea (11.3%); headache (7.7%); constipation (7.7%); nausea (6.9%); insomnia (6.6%); rash (4.2%), including maculopapular, bullous, urticarial, and eczematoid; vomiting (3.3%); dyspepsia (3.3%); pruritus (3.1%); stool changes (2.4%); fever (2.4%); agitation (2.1%); pain (1.7%); moniliasis (1.6%); hypertension (1.6%); dizziness (1.4%); abdominal pain (1.3%); chest pain (1.3%); edema (1.2%); anxiety (1.2%); rhinitis (1.2%); and dyspnea (1.1%).

Nosocomial Pneumonia Trials

In a completed study of nosocomial pneumonia, 222 patients were treated with piperacillin and tazobactam for injection in a dosing regimen of 4.5 g every 6 hours in combination with an aminoglycoside and 215 patients were treated with a comparator in combination with an aminoglycoside. In this trial, treatment-emergent adverse events were reported by 402 patients, 204 (91.9%) in the piperacillin/ tazobactam group and 198 (92.1%) in the comparator group. Twenty-five (25, 11.0%) patients in the piperacillin/tazobactam group and 14 (6.5%) in the comparator group ($p > 0.05$) discontinued treatment due to an adverse event.

In this study of piperacillin and tazobactam for injection in combination with an aminoglycoside, adverse events that occurred in more than 1% of patients and were considered by the investigator to be drug-related were: diarrhea (17.6%), fever (2.7%), vomiting (2.7%), urinary tract infection (2.7%), rash (2.3%), abdominal pain (1.8%), generalized edema (1.8%), moniliasis (1.8%), nausea (1.8%), oral moniliasis (1.8%), BUN increased (1.8%), creatinine increased (1.8%), peripheral edema (1.8%), abdomen enlarged (1.4%), headache (1.4%), constipation (1.4%), liver function tests abnormal (1.4%), thrombocythemia (1.4%), excoriations[1] (1.4%), and sweating (1.4%).

[1] These were coded under the COSTART term skin necrosis in CSR-44881, Supportive Table 10-3.

Less Common Clinical Trial Adverse Drug Reactions ($\leq$1%)

Clinical Trials (except Nosocomial Pneumonia)

Additional adverse systemic clinical events reported in 1.0% or less of the patients are listed below within each body system:

Blood and lymphatic system disorders: mesenteric embolism, purpura, epistaxis, pulmonary embolism (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS, Hematologic**).

Cardiac disorders: tachycardia, including supraventricular and ventricular; bradycardia; arrhythmia, including atrial fibrillation, ventricular fibrillation, cardiac arrest, cardiac failure, circulatory failure, myocardial infarction.

Ear and labyrinth disorders: vertigo, tinnitus.

Eye disorders: photophobia.

Gastrointestinal disorders: ileus, melena, flatulence, hemorrhage, gastritis, hiccough, ulcerative stomatitis.

Pseudomembranous colitis was reported in one patient during the clinical trials. The onset of pseudomembranous colitis symptoms may occur during or over 2 months after the administration of antibacterial treatment (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS, Gastrointestinal**).

General disorders and administration site conditions: rigors, malaise, thirst.

Hepatobiliary disorders: jaundice.

Immune system disorders: anaphylaxis (including shock). Incidence of rash and fever is higher in patients with cystic fibrosis.

Infections and Infestations: candidiasis, vaginitis, pharyngitis.

Metabolism and nutrition disorders: symptomatic hypoglycemia.

Musculoskeletal and connective tissue and bone disorders: myalgia, arthralgia, back pain.

Nervous system disorders: syncope, tremor, convulsions, taste perversion.

Psychiatric disorders: confusion, hallucination, depression.

Renal and urinary disorders: retention, dysuria, oliguria, hematuria, incontinence.

Reproductive system and breast disorders: leucorrhea, genital pruritus.

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: pulmonary edema, bronchospasm, coughing.

Skin and subcutaneous tissue disorders: diaphoresis, toxic epidermal necrolysis.

Vascular disorders: flushing, hypotension.

Nosocomial Pneumonia Trials

Drug-related adverse events reported in 1% or less of patients in the nosocomial pneumonia study of piperacillin and tazobactam for injection with an aminoglycoside were: acidosis, acute kidney failure, agitation, alkaline phosphatase increased, anemia, asthenia, atrial fibrillation, chest pain, CNS depression, colitis, confusion, convulsion, cough increased, thrombocytopenia, dehydration, depression, diplopia, drug level decreased, dry mouth, dyspepsia, dysphagia, dyspnea, dysuria, eosinophilia, fungal dermatitis, gastritis, glossitis, grand mal convulsion, hematuria, hyperglycemia, hypernatremia, hypertension, hypertonia, hyperventilation, hypochromic anemia, hypoglycemia, hypokalemia, hyponatremia, hypophosphatemia, hypoxia, ileus, injection site edema, injection site pain, injection site reaction, kidney function abnormal, leukocytosis, leukopenia, local reaction to procedure, melena, pain, prothrombin decreased, pruritus, respiratory disorder, AST (SGOT) increased, ALT (SGPT) increased, sinus bradycardia, somnolence, stomatitis, stupor, tremor, tachycardia, ventricular extrasystoles, and ventricular tachycardia.

Abnormal Hematologic and Clinical Chemistry Findings

Changes in laboratory parameters, without regard to drug relationship, were reported in all studies, including studies of nosocomial pneumonia in which a higher dose of piperacillin and tazobactam for injection was used in combination with an aminoglycoside. The changes in laboratory parameters include:

Hematologic: agranulocytosis, pancytopenia, anemia, decreases in hemoglobin and hematocrit, thrombocytopenia, increases in platelet count, eosinophilia, leukopenia, neutropenia. The leukopenia/neutropenia associated with piperacillin and tazobactam for injection administration appears to be reversible and most frequently associated with prolonged administration, i.e., > 21 days of therapy. These patients were withdrawn from therapy; some had accompanying systemic symptoms (e.g., fever, rigors, chills).

Coagulation: positive direct Coombs test, prolonged prothrombin time, activated partial thromboplastin time prolonged, bleeding time prolonged.

Hepatic: Increase of AST (SGOT), ALT (SGPT), alkaline phosphatase, blood bilirubin and gammaglutamyltransferase.

Renal: increases in serum creatinine, blood urea nitrogen, renal failure.

Urinalysis: proteinuria, hematuria, pyuria.

Additional laboratory events include abnormalities in electrolytes (i.e., increases and decreases in sodium, potassium, and calcium), hyperglycemia, decreases in albumin, protein total decreased. In individuals with liver disease or those receiving cytotoxic therapy or diuretics, piperacillin and tazobactam for injection has been reported rarely to produce a decrease in serum potassium levels at high doses of piperacillin.

The following adverse reactions have also been reported for PIPRACIL® (piperacillin sodium):

Hepatobiliary disorders: cholestatic hepatitis.

Nervous system disorders: prolonged muscle relaxation (see **DRUG INTERACTIONS, Drug-Drug Interactions, Vecuronium**).

Renal and urinary disorders: rarely tubulointerstitial nephritis.

Skin and subcutaneous tissue disorders: erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome, rarely reported.

Post-Market Adverse Drug Reactions

Additional adverse events reported from worldwide marketing experience with piperacillin and tazobactam for injection occurring under circumstances where causal relationship to piperacillin and tazobactam for injection is uncertain:

Blood and lymphatic system disorders: hemolytic anemia, anemia, thrombocytosis, agranulocytosis, pancytopenia.

Hepatobiliary disorders: hepatitis, cholestatic jaundice.

Immune system disorders: hypersensitivity, anaphylactoid reaction, anaphylactic reaction, anaphylactoid shock, anaphylactic shock.

Infections and infestations: candidiasis.

Renal and urinary disorders: tubulointerstitial nephritis, renal failure.

Skin and subcutaneous tissue disorders: erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, dermatitis bullous.

DRUG INTERACTIONS

Drug-Drug Interactions

Aminoglycosides

The mixing of beta-lactam antibiotics with aminoglycosides *in vitro* can result in substantial inactivation of the aminoglycoside. Therefore, Piperacillin and Tazobactam for Injection and the aminoglycoside must be administered separately, when concomitant therapy with aminoglycosides is indicated.

The inactivation of aminoglycosides in the presence of penicillin-class drugs has been recognized. It has been postulated that penicillin-aminoglycoside complexes form; these complexes are microbiologically inactive and of unknown toxicity. Sequential administration of piperacillin and tazobactam for injection with tobramycin to patients with normal renal function and mild to moderate renal impairment has been shown to modestly decrease serum concentrations of tobramycin but does not significantly affect tobramycin pharmacokinetics. When aminoglycosides are administered in combination with piperacillin to patients with end-stage renal disease requiring hemodialysis, the concentrations of the aminoglycosides (especially tobramycin) may be significantly altered and should be monitored. Since aminoglycosides are not equally susceptible to inactivation by piperacillin, consideration should be given to the choice of the aminoglycoside when administered in combination with piperacillin to these patients.

Probenecid

Concomitant administration of piperacillin and tazobactam for injection and probenecid results in prolonged half-life of piperacillin (21%), and tazobactam (71%) and lower renal clearance for both piperacillin and tazobactam; however, peak plasma concentrations of either drug are unaffected.

Vancomycin

No pharmacokinetic interactions are found between piperacillin and tazobactam for injection and vancomycin.

Heparin

Coagulation parameters should be tested more frequently and monitored regularly, during simultaneous administration of high doses of heparin, oral anticoagulants and other drugs that may affect the blood coagulation system and/or the thrombocyte function (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS, Monitoring and Laboratory Tests**).

Vecuronium

Piperacillin used concomitantly with vecuronium has been implicated in the prolongation of the neuromuscular blockade of vecuronium. Piperacillin and Tazobactam for Injection could produce the same phenomenon if given along with vecuronium. Due to their similar mechanism of action, it is expected that the neuromuscular blockade produced by any of the non-depolarizing muscle relaxants could be prolonged in the presence of piperacillin. See package insert for vecuronium bromide.

Methotrexate

Piperacillin may reduce the excretion of methotrexate; therefore, serum levels of methotrexate should be monitored in patients to avoid drug toxicity (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS, Monitoring and Laboratory Tests**).

Where Piperacillin and Tazobactam for Injection is administered concurrently with another antibiotic the drugs should not be mixed in the same solution but must be administered separately.

Drug-Food Interactions

Interactions with food have not been established.

Drug-Herb Interactions

Interactions with herbal products have not been established.

Drug-Laboratory Interactions

As with other penicillins, the administration of Piperacillin and Tazobactam for Injection may result in a false-positive reaction for glucose in the urine using a copper-reduction method (CLINITEST®*). It is recommended that glucose tests based on enzymatic glucose oxidase reactions (such as DIASTIX®* or TES-TAPE®**) be used[2].

[2]* CLINITEST® and DIASTIX® are registered trademarks of Ames Division, Miles Laboratories, Inc.

** TES-TAPE® is a registered trademark of Eli Lilly and Company.

There have been reports of positive test results using the Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA test in patients receiving piperacillin/tazobactam injection who were subsequently found to be free of Aspergillus infection. Cross-reactions with non-Aspergillus polysaccharides and polyfuranoses with Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA test have been reported. Therefore, positive test results in patients receiving piperacillin/tazobactam should be interpreted cautiously and confirmed by other diagnostic methods.

Drug-Lifestyle Interactions

Interactions with lifestyle have not been established.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Recommended Dose and Dosage Adjustment

The usual total daily dose of Piperacillin and Tazobactam for Injection for adults is 3.375 g (3.0 g piperacillin sodium/0.375 g tazobactam sodium) every six hours totalling 13.5 g (12.0 g piperacillin sodium/1.5 g tazobactam sodium).

Clinical trial data in the treatment of intra-abdominal infections support the efficacy of 4.5 g piperacillin and tazobactam for injection (4.0 g piperacillin sodium/0.5 g tazobactam sodium) given every eight hours.

Nosocomial Pneumonia

Initial presumptive treatment of patients with nosocomial pneumonia should start with Piperacillin and Tazobactam for Injection at a dosage of 4.5 g (4.0 g piperacillin sodium/0.5 g tazobactam sodium) every six hours plus an aminoglycoside, totalling 18.0 g (16.0 g piperacillin sodium/2.0 g tazobactam sodium). Treatment with the aminoglycoside should be continued in patients from whom *Pseudomonas aeruginosa* is isolated. If *Pseudomonas aeruginosa* is not isolated, the aminoglycoside may be discontinued at the discretion of the treating physician.

Due to the *in vitro* inactivation of the aminoglycoside by beta-lactam antibiotics, Piperacillin and Tazobactam for Injection and the aminoglycoside are recommended for separate administration. Piperacillin and Tazobactam for Injection and the aminoglycoside should be reconstituted, diluted, and administered separately when concomitant therapy with aminoglycosides is indicated (see **DRUG INTERACTIONS, Drug-Drug Interactions, Aminoglycosides**).

Piperacillin and Tazobactam for Injection is not compatible with tobramycin for simultaneous coadministration via Y-site infusion. Compatibility of Piperacillin and Tazobactam for Injection with other aminoglycosides has not been established.

Renal Insufficiency

In patients with renal insufficiency, the intravenous dose of Piperacillin and Tazobactam for Injection (piperacillin sodium/tazobactam sodium) should be adjusted to the degree of actual renal function impairment. In patients with nosocomial pneumonia receiving concomitant aminoglycoside therapy, the aminoglycoside dosage should be adjusted according to the recommendations of the aminoglycoside used. The recommended daily doses of Piperacillin and Tazobactam for Injection for patients with renal insufficiency are as follows:

Recommended Dosing of Piperacillin and Tazobactam for Injection in Patients with Normal Renal Function and Renal Insufficiency (As total grams piperacillin/tazobactam)

Renal Function (Creatinine Clearance, mL/min)	All Indications (except Nosocomial Pneumonia)	Nosocomial Pneumonia
>40 mL/min	3.375 q6h	4.5 q6h
20-40 mL/min*	2.25 q6h	3.375 q6h
<20 mL/min*	2.25 q8h	2.25 q6h
Hemodialysis**	2.25 q12h	2.25 q8h
CAPD***	2.25 q12h	2.25 q8h

* Creatinine clearance for patients not receiving hemodialysis

** 0.75 g should be administered following each hemodialysis session on hemodialysis days

*** CAPD: Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis

For patients on hemodialysis, the maximum dose is 2.25 g Piperacillin and Tazobactam for Injection (2.0 g piperacillin sodium/0.25 g tazobactam sodium) given every twelve hours for all indications other than nosocomial pneumonia and 2.25 g (2.0 g piperacillin sodium/0.25 g tazobactam sodium) every eight hours for nosocomial pneumonia. In addition, because hemodialysis removes 30% to 40% of Piperacillin and Tazobactam for Injection dose in four hours, one additional dose of 0.75 g (0.67 g piperacillin sodium/0.08 g tazobactam sodium) should be administered following each dialysis period. For patients with renal failure, measurement of serum levels of Piperacillin and Tazobactam for Injection will provide additional guidance for adjusting dosage.

Dosage adjustment is based on pharmacokinetic data. Clinical studies with Piperacillin and Tazobactam for Injection have not been performed in patients with impaired renal function.

Duration of Therapy

The usual duration of Piperacillin and Tazobactam for Injection treatment is from seven to ten days. However, the recommended duration of Piperacillin and Tazobactam for Injection treatment of nosocomial pneumonia is 7 to 14 days. In all conditions, the duration of therapy should be guided by the severity of the infection and the patient's clinical and bacteriological progress.

Administration

Piperacillin and Tazobactam for Injection should be administered by slow intravenous infusion over 30 minutes (see **ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacokinetics**).

Reconstitution for Single Dose Vial

Vial Size (piperacillin/tazobactam)	Volume of diluent to be added to vial	Approximate available volume	Nominal concentration per mL
2.25 g (2 g/0.25 g)	10 mL	11.60 mL	0.194 g/mL (0.172 g/mL / 0.022 g/mL)
3.375 g (3 g/0.375 g)	15 mL	17.36 mL	0.194 g/mL (0.172 g/mL / 0.022 g/mL)
4.50 g (4 g/0.50 g)	20 mL	23.15 mL	0.194 g/mL (0.172 g/mL / 0.022 g/mL)

Reconstitute Piperacillin and Tazobactam for Injection per gram of piperacillin with 5 mL of a ***Compatible Reconstitution Diluent*** (listed below)	**Further dilute** the reconstituted Piperacillin and Tazobactam for Injection with 50 mL to 150 mL of a ***Compatible Intravenous Solution*** (listed below)
0.9% Sodium Chloride Injection Sterile Water for Injection 5% Dextrose Injection	0.9% Sodium Chloride Injection[α] Sterile Water for Injection* 5% Dextrose Injection 6% Dextran in Saline[α] Lactated Ringer's Injection[β] *Maximum recommended volume per dose of Sterile Water for Injection is 50 mL. [α]Compatibility studied in PVC and Polyolefin I.V. bags [β]Compatibility studied in PVC I.V. bags

Lactated Ringer's solution is compatible with Piperacillin and Tazobactam for Injection.

Reconstitution for Pharmacy Bulk Vial – Piperacillin 12 g (as piperacillin sodium) and Tazobactam 1.5 g (as tazobactam sodium).

Reconstitute the pharmacy bulk vial with exactly 51 mL of a compatible reconstitution diluent listed below, to a concentration of 200 mg/mL of piperacillin and 25 mg/mL of tazobactam. Swirl well until dissolved. It should be further diluted to the desired final volume with an acceptable diluent.

Reconstitution for Pharmacy Bulk Vial – Piperacillin 12 g (as piperacillin sodium) and Tazobactam 1.5 g (as tazobactam sodium)

Reconstitute Piperacillin and Tazobactam for Injection per pharmacy bulk vial with 51 mL of a ***Compatible Reconstitution Diluent*** (listed below)	**Further dilute** the reconstituted Piperacillin and Tazobactam for Injection with 50 mL to 150 mL of a ***Compatible Intravenous Solution*** (listed below)
0.9% Sodium Chloride Injection Sterile Water for Injection 5% Dextrose Injection	0.9% Sodium Chloride Injection[α] Sterile Water for Injection* 5% Dextrose Injection 6% Dextran in Saline[α] Lactated Ringer's Injection[β] *Maximum recommended volume per dose of Sterile Water for Injection is 50 mL. [α]Compatibility studied in PVC and Polyolefin I.V. bags [β]Compatibility studied in PVC I.V. bags

Reconstitution for Pharmacy Bulk Vial – Piperacillin 36 g (as piperacillin sodium) and Tazobactam 4.5 g (as tazobactam sodium)

Reconstitute the pharmacy bulk vial with exactly 152 mL of a compatible reconstitution diluent listed below, to a concentration of 200 mg/mL of piperacillin and 25 mg/mL of tazobactam. Swirl well until dissolved. Then it should be further diluted to the desired final volume with an acceptable diluent.

Reconstitution for Pharmacy Bulk Vial – Piperacillin 36 g (as piperacillin sodium) and Tazobactam 4.5 g (as tazobactam sodium)

Reconstitute Piperacillin and Tazobactam for Injection per pharmacy bulk vial with 152 mL of a ***Compatible Reconstitution Diluent*** (listed below)	**Further dilute** the reconstituted Piperacillin and Tazobactam for Injection with 50 mL to 150 mL of a ***Compatible Intravenous Solution*** (listed below)
0.9% Sodium Chloride Injection Sterile Water for Injection 5% Dextrose Injection	0.9% Sodium Chloride Injection[α] Sterile Water for Injection* 5% Dextrose Injection 6% Dextran in Saline[α] Lactated Ringer's Injection[β] *Maximum recommended volume per dose of Sterile Water for Injection is 50 mL. [α]Compatibility studied in PVC and Polyolefin I.V. bags [β]Compatibility studied in PVC I.V. bags

Lactated Ringer's solution is compatible with Piperacillin and Tazobactam for Injection.

Intermittent Intravenous Infusion – Reconstitute as previously described, with 5 mL of an acceptable diluent per 1 gram of piperacillin and then further dilute in the desired volume (at least 50 mL). This diluted solution must be used immediately. Administer by infusion over a period of at least 30 minutes. During the infusion it is desirable to discontinue the primary infusion solution.

Stability of Piperacillin and Tazobactam for Injection Following Reconstitution

Piperacillin and Tazobactam for Injection is stable in glass and plastic containers (I.V. bags) when reconstituted with acceptable diluents.

Stability studies of Piperacillin and Tazobactam for Injection in glass vials have demonstrated chemical stability [potency, pH of reconstituted solution, appearance and description, and clarity of solution] for up to 24 hours at room temperature and up to 48 hours at refrigerated temperatures. Discard unused portions after storage for 24 hours at room temperature or 48 hours when refrigerated.

Stability studies of Piperacillin and Tazobactam for Injection in PVC bags have demonstrated chemical stability with Lactated Ringer's Injection [potency, pH of reconstituted solution, appearance, and clarity of solution] for up to 24 hours at room temperature or 72 hours when refrigerated. Discard unused portions.

DUE TO MICROBIAL CONSIDERATIONS, INTRAVENOUS ADMIXTURES ARE USUALLY RECOMMENDED FOR USE WITHIN A MAXIMUM OF 24 HOURS AT ROOM TEMPERATURE OR 72 HOURS WHEN REFRIGERATED (2-8°C).

Stability and compatibility of Piperacillin and Tazobactam for Injection in polyolefin I.V. bags and PVC I.V. bags have demonstrated chemical stability (potency, appearance and clarity of solution) for up to 24 hours at room temperature and up to 72 hours at refrigerated temperature. Piperacillin and Tazobactam for Injection contains no preservatives. Appropriate consideration of aseptic technique should be used.

As with all parenteral drug products, intravenous admixtures should be inspected visually for clarity, particulate matter, precipitate, discolouration and leakage prior to administration, whenever solution and container permit. Solutions showing haziness, particulate matter, precipitate, discolouration or leakage should not be used. Discard unused portion.

Directions for dispensing from pharmacy bulk vial

The use of pharmacy bulk vial is restricted to hospitals with a recognized intravenous admixture program. The pharmacy bulk vial is intended for single puncture, multiple dispensing.

Incompatibilities

Piperacillin and Tazobactam for Injection should not be added to blood products or albumin hydrolysates.

Because of chemical instability, Piperacillin and Tazobactam for Injection should not be used for intravenous administration with solutions containing sodium bicarbonate alone or solutions that significantly alter the pH. It may be used with intravenous admixtures containing other ingredients as well as sodium bicarbonate for up to 24 hours at room temperature and 48 hours refrigerated.

Solutions containing Piperacillin and Tazobactam for Injection and protein hydrolysates or amino acids should be used within 12 hours if stored at room temperature and 24 hours if refrigerated.

Piperacillin and Tazobactam for Injection should not be mixed with other drugs in a syringe or infusion bottle since compatibility has not been established.

OVERDOSAGE

For management of a suspected drug overdose, contact your regional Poison Control Centre.

There have been post-marketing reports of overdose with piperacillin and tazobactam for injection.

The majority of those events experienced, including nausea, vomiting, and diarrhea have also been reported with the usual recommended dosages. Patients may experience neuromuscular excitability or convulsions if higher than recommended doses are given intravenously (particularly in the presence of renal failure).

Treatment should be supportive and symptomatic according to the patient's clinical presentation.

Excessive serum levels of either tazobactam or piperacillin may be reduced by hemodialysis, although no specific antidote is known. As with other penicillins, neuromuscular excitability or convulsions have occurred following large intravenous doses, primarily in patients with impaired renal function.

In the case of motor excitability or convulsions, general supportive measures, including administration of anticonvulsive agents (e.g., diazepam or barbiturates) may be considered.

ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY

Mechanism of Action

Piperacillin and Tazobactam for Injection (piperacillin sodium/tazobactam sodium) is an injectable antibacterial combination of the semisynthetic antibiotic piperacillin sodium and the β-lactamase inhibitor tazobactam sodium for intravenous administration. Thus, piperacillin/tazobactam combines the properties of a broad-spectrum antibiotic and a β-lactamase inhibitor.

Piperacillin sodium exerts bactericidal activity by inhibiting septum formation and cell wall synthesis. Piperacillin and other β-lactam antibiotics block the terminal transpeptidation step of cell wall peptidoglycan biosynthesis in susceptible organisms by interacting with the penicillin binding proteins (PBPs), the bacterial enzymes that carry out this reaction. *In vitro,* piperacillin is active against a variety of gram-positive and gram-negative aerobic and anaerobic bacteria.

Pharmacodynamics

Tazobactam sodium has little clinically relevant *in vitro* activity against bacteria due to its reduced affinity to penicillin-binding proteins. It is, however, a β-lactamase inhibitor of the Richmond-Sykes class III (Bush class 2b & 2b') penicillinases and cephalosporinases. It varies in its ability to inhibit class II and IV (2a & 4) penicillinases. Tazobactam does not induce chromosomally-mediated β-lactamases at tazobactam concentrations achieved with the recommended dosage regimen.

Pharmacokinetics

Absorption: Peak plasma concentrations of tazobactam and piperacillin are attained immediately after completion of an intravenous infusion of piperacillin and tazobactam for injection (piperacillin sodium/tazobactam sodium). Piperacillin plasma concentrations, following a 30 minute infusion of piperacillin and tazobactam for injection are similar to those obtained when equivalent doses of piperacillin are administered alone, with mean peak plasma concentrations of approximately 134, 242, and 298 µg/mL for the 2.0 g/0.25 g, 3.0 g/0.375 g and 4.0 g/0.5 g (piperacillin sodium/tazobactam sodium) doses, respectively. The corresponding mean peak plasma concentrations of tazobactam are 15, 24 and 34 µg/mL.

After 3.0 g/0.375 g (piperacillin sodium/tazobactam sodium) 30 minute IV infusions administered every 6 hours, steady state plasma concentrations of tazobactam and piperacillin are similar to those obtained after the first dose. In like manner, after 4.0 g/0.5 g or 2.0 g/0.25 g piperacillin sodium/tazobactam sodium 30 minute infusions given every 6 hours, from those obtained after the first dose. Steady state plasma concentrations after 30 minute infusions every 6 hours are provided in **Table 1 (A, B)**, respectively.

TABLE 1 (A,B) — Steady state mean plasma concentrations in adults after 30-minute intravenous infusion of piperacillin/tazobactam every 6 hours

A) TAZOBACTAM

Dose*	PLASMA CONCENTRATIONS (µg/mL)						AUC (µg•hr/mL)
	30 min	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	6 hr	AUC 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)

* piperacillin/tazobactam [a] N=4 [b] N=3

B) PIPERACILLIN

Dose*	PLASMA CONCENTRATIONS (µg/mL)						AUC (µg•hr/mL)
	30 min	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	6 hr	AUC 0-6
2 g/0.25 g	134 (14)	57 (14)	17.1 (23)	5.2 (32)	2.5 (35)	0.9 (14)[a]	131 (14)
3 g/0.375 g	242 (12)	106 (8)	34.6 (20)	11.5 (19)	5.1 (22)	1.0 (10)	242 (10)
4 g/0.5 g	298 (14)	141 (19)	46.6 (28)	16.4 (29)	6.9 (29)	1.4 (30)	322 (16)

* piperacillin/tazobactam

[a] N=4 24 (2.25 g and 4.5 g) and 22 (3.375g) subjects were enrolled in the study and all were evaluable for pharmacokinetic analysis.

In healthy subjects, following single or multiple piperacillin and tazobactam for injection doses, the plasma half-lives of tazobactam and piperacillin range from 0.7 to 1.2 hours and are unaffected by dose or duration of infusion.

Distribution: Tazobactam and piperacillin are widely distributed into tissues and body fluids including, but not limited to, intestinal mucosa, gallbladder, lung, female reproductive tissues (uterus, ovary and fallopian tube), interstitial fluid and bile. Mean tissue concentrations were generally 50-100% of those in plasma. Distribution of tazobactam and piperacillin into cerebrospinal fluid is low in subjects with non-inflamed meninges, as with other penicillins.

Metabolism: Piperacillin is metabolized to a minor microbiologically active desethyl metabolite. Tazobactam is metabolized to a single metabolite which lacks pharmacological and antibacterial activities.

Excretion: Both tazobactam and piperacillin are eliminated by the kidney via glomerular filtration and tubular secretion. Tazobactam and its metabolite are eliminated primarily by renal excretion with 80% of the dose as unchanged drug and the remainder as the single metabolite. Piperacillin is excreted rapidly as unchanged drug, with 68% of the dose in the urine. Piperacillin, tazobactam and desethyl piperacillin are also secreted into the bile.

Special Populations and Conditions

Hepatic Insufficiency: Tazobactam and piperacillin half-lives increase by approximately 18% and 25% respectively, in patients with hepatic cirrhosis compared to healthy subjects. However, dosage adjustment of Piperacillin and Tazobactam for Injection due to hepatic cirrhosis is not necessary.

Renal Insufficiency: In subjects with renal impairment, the half-lives of tazobactam and piperacillin, after single doses, increase with decreasing creatinine clearance. At creatinine clearance below 20 mL/min., the increase in half-life is four-fold for tazobactam and two-fold for piperacillin compared to subjects with normal renal function. Dosage adjustments for Piperacillin and Tazobactam for Injection are recommended when creatinine clearance is below 40 mL/min in patients receiving the recommended daily dose of Piperacillin and Tazobactam for Injection (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION, Recommended Dose and Dosage Adjustment, Renal Insufficiency**).

Hemodialysis removes 30-40% of a piperacillin and tazobactam for injection dose with an additional 5% of the tazobactam dose removed as the tazobactam metabolite. Peritoneal dialysis removes approximately 21% and 6% of the tazobactam and piperacillin doses, respectively, with up to 16% of the tazobactam dose removed as the tazobactam metabolite. For dosage recommendations for patients undergoing hemodialysis, see **DOSAGE AND ADMINISTRATION, Recommended Dose and Dosage Adjustment, Renal Insufficiency**.

STORAGE AND STABILITY

Piperacillin and Tazobactam for Injection vials should be stored at controlled room temperature 15-25°C.

For single dose vials and pharmacy bulk vial, discard unused portions.

SPECIAL HANDLING INSTRUCTIONS — There are no special handling instructions.

DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING

Piperacillin and Tazobactam for Injection (sterile piperacillin sodium/tazobactam sodium parenteral combination) is a white to off-white sterile, cryodesiccated powder or cake consisting of piperacillin and tazobactam as their sodium salts packaged in glass vials.

Each Piperacillin and Tazobactam for Injection 2.25 g vial provides piperacillin sodium equivalent to 2 grams of piperacillin and tazobactam sodium equivalent to 0.25 gram of tazobactam. Each vial contains 4.72 mEq (109 mg) of sodium.

Each Piperacillin and Tazobactam for Injection 3.375 g vial provides piperacillin sodium equivalent to 3 grams of piperacillin and tazobactam sodium equivalent to 0.375 gram of tazobactam. Each vial contains 7.08 mEq (163 mg) of sodium.

Each Piperacillin and Tazobactam for Injection 4.5 g vial provides piperacillin sodium equivalent to 4 grams of piperacillin and tazobactam sodium equivalent to 0.5 gram of tazobactam. Each vial contains 9.44 mEq (217 mg) of sodium.

Each pharmacy bulk vial of 13.5 g Piperacillin and Tazobactam for Injection provides piperacillin sodium equivalent to 12 grams of piperacillin and tazobactam sodium equivalent to 1.5 gram of tazobactam. Each vial contains 28.32 mEq (651 mg) of sodium.

Each pharmacy bulk vial of 40.5 g Piperacillin and Tazobactam for Injection provides piperacillin sodium equivalent to 36 grams of piperacillin and tazobactam sodium equivalent to 4.5 grams of tazobactam. Each vial contains 84.96 mEq (1953 mg) of sodium.

Date of Revision: March 25, 2015

SteriMax Inc., Oakville, ON L6H 6R4 • 1-800-881-3550 • www.sterimaxinc.com IIAJ000.04