

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Pipéracilline et Tazobactam pour injection

Poudre de pipéracilline et de tazobactam pour injection

Poudre lyophilisée pour injection

Norme du fabricant

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

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

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

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

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

Antibiotique / inhibiteur de β -lactamases

SteriMax Inc.
2770 Portland Drive
Oakville, Ontario L6H 6R4

Date de révision :
Le 25 mars 2015

Numéro de contrôle de la présentation : 176617

Table des matières

I^{ère} PARTIE : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	4
CONTRE-INDICATIONS.....	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	6
EFFETS INDÉSIRABLES.....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	14
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	16
SURDOSAGE.....	21
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUES.....	22
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	25
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	25
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	25
II^e PARTIE : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	27
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	27
ESSAIS CLINIQUES.....	29
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	29
MICROBIOLOGIE.....	34
TOXICOLOGIE.....	38
RÉFÉRENCES.....	42
III^e PARTIE : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	45

Pr PIPÉRACILLINE ET TAZOBACTAM POUR INJECTION

Pipéracilline sodique / tazobactam sodique

I^{ère} PARTIE : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

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

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 influenzae* productrices de β -lactamases et résistantes à la pipéracilline.

e) PNEUMONIE NOSOCOMIALE

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

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

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, Populations particulières, Personnes âgées et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, 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, Populations particulières, Enfants**).

CONTRE-INDICATIONS

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

- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de 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 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.

Généralités

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

En raison de son instabilité chimique, Pipéracilline et Tazobactam pour injection ne doit pas être administré par voie intraveineuse avec des solutions ne contenant que du bicarbonate de sodium (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Administration, 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, Interactions médicament-médicament**).

Capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine

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.

Carcinogénèse et mutagenèse

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 (voir **TOXICOLOGIE**).

Appareil digestif

Maladies associées à *Clostridium difficile*

Des cas de maladies associées à *Clostridium difficile* (MACD) ont été signalés en rapport avec l'utilisation de nombreux agents antibactériens, y compris Pipéracilline 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. On a signalé des cas de MACD pouvant survenir plus de 2 mois après 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* sécrète 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**).

Hématologie

Des hémorragies ou des leucopénies importantes à la suite d'une administration prolongée sont survenues chez certains patients traités par des β -lactamines, dont la pipéracilline. Ces réactions ont parfois été associées à des anomalies observées lors des épreuves de coagulation, comme le temps de coagulation, l'agrégation plaquettaire et le temps de Quick; elles sont plus aptes à se produire en présence d'insuffisance rénale. En cas d'hémorragies, il faut cesser l'administration de l'antibiotique et instaurer un traitement approprié.

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

Neurologie

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.

Fonction rénale

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, Posologie recommandée et ajustement posologique, Insuffisance rénale**). Voir aussi **Hématologie** et **Neurologie** ci-haut.

Sensibilité et résistance

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.

Fonction sexuelle et reproduction

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 (voir **TOXICOLOGIE**).

Réactions cutanées

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.

Populations particulières

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 (voir **TOXICOLOGIE**). 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, Posologie recommandée et ajustement posologique, Insuffisance rénale**).

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

Pipéracilline et Tazobactam pour injection renferme 54,28 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.

Surveillance et analyses de laboratoire

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, Hématologie** et **EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalies des résultats hématologiques et biochimiques**).

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, Interactions médicament-médicament**).

La pipéracilline peut diminuer l'élimination du méthotrexate. Or, pour éviter une toxicité médicamenteuse, 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, Interactions médicament-médicament**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

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 4,5 g toutes les 6 heures en association avec un aminoside et 215 patients ont reçu un traitement de référence en association avec un aminoside. Dans cet essai, des effets indésirables sont survenus en cours de traitement chez 402 patients, dont

204 (91,9 %) traités par 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 excoriations¹ (1,4 %) et la sudation (1,4 %).

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

Essais cliniques (sauf les essais sur la pneumonie nosocomiale)

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

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

Troubles cardiaques : tachycardie, y compris supraventriculaire et ventriculaire; bradycardie; arythmie, y compris fibrillation auriculaire et ventriculaire, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque, collapsus 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, Appareil digestif**).

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.

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

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 : œdème pulmonaire, bronchospasmes, toux.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : 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 thrombocytopenie, la déshydratation, la dépression, la diplopie, une diminution de la concentration du médicament, la sécheresse buccale, la dyspepsie, la dysphagie, la dyspnée, la dysurie, l'éosinophilie, la dermatite fongique, la gastrite, la glossite, une crise épileptique tonico-clonique (grand mal), l'hématurie, l'hyperglycémie, l'hypermnatrémie, 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.

Anomalies des résultats hématologiques et biochimiques

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, Interactions médicament-médicament, Vécuronium**)

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

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

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

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

Interactions médicament-médicament

Aminosides

Le mélange d'une bêtalactamine et d'un aminoside *in vitro* peut entraîner une inactivation importante de l'aminoside. Quand un traitement concomitant avec un aminoside est indiqué, Pipéracilline et Tazobactam pour injection et l'aminoside doivent être administrés séparément.

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, Surveillance et analyses de laboratoires**).

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, Surveillance et analyses de laboratoire**).

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.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction n'a été établie avec les aliments.

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Effets du médicaments sur les résultats des analyses de laboratoire

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.

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.

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

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

Effets du médicament sur le mode de vie

Aucune interaction n'a été établie avec le mode de vie.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie recommandée et ajustement posologique

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 4,5 g (4,0 g de pipéracilline 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). 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 bêta-lactamines entraînent l'inactivation *in vitro* des aminosides, on recommande que Pipéracilline et Tazobactam pour injection et l'aminoside soient administrés séparément. Pipéracilline 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, Interactions médicament-médicament, Aminosides**).

L'utilisation de 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 (poids total exprimé en grammes 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.

Administration

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

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

Reconstituer Pipéracilline et Tazobactam pour injection dans au moins 5 mL d'un diluant approprié par gramme de pipéracilline en utilisant un produit qui figure dans la liste ci-dessous. 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 à dose unique

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 Pipéracilline et Tazobactam pour injection avec 5 mL d'un <i>diluant compatible</i> 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 <i>solutions compatibles pour administration intraveineuse</i> 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 % ^a Eau stérile pour injection* Solution injectable de dextrose à 5 % Solution saline de dextrans à 6 % ^a Solution de Ringer au lactate ^b *Le volume maximal recommandé d'eau stérile pour injection est de 50 mL par dose. ^a Études de compatibilité effectuées sur des sacs en PVC et en polyoléfine pour perfusion i.v. ^b 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.

Reconstitution des fioles grands formats pour pharmacies – 12 g de Pipéracilline (sous forme de pipéracilline sodique) et 1,5 g de Tazobactam (sous forme de tazobactam sodique) :

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 grands formats pour pharmacies – 12 g de Pipéracilline (sous forme de pipéracilline sodique) et 1,5 g de Tazobactam (sous forme de tazobactam sodique)

Reconstituer Pipéracilline et Tazobactam pour injection avec 51 mL d'un <i>diluant compatible</i> 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 <i>solutions compatibles pour administration intraveineuse</i> de la liste suivante.
Solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % Eau stérile pour injection Solution injectable de dextrose à 5 %	Solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ^α Eau stérile pour injection* Solution injectable de dextrose à 5 % Solution saline de dextrans à 6 % ^α Solution de Ringer au lactate ^β *Le volume maximal recommandé d'eau stérile pour injection est de 50 mL par dose. ^α Études de compatibilité effectuées sur des sacs en PVC et en polyoléfine pour perfusion i.v. ^β Études de compatibilité effectuées sur des sacs en PVC pour perfusion i.v.

Reconstitution des fioles grands formats pour pharmacies – 36 g de Pipéracilline (sous forme de pipéracilline sodique) et 4,5 g de Tazobactam (sous forme de tazobactam sodique) :

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 grands formats pour pharmacies – 36 g de Pipéracilline (sous forme de pipéracilline sodique) et 4,5 g de Tazobactam (sous forme de tazobactam sodique)

<p>Reconstituer Pipéracilline et Tazobactam pour injection avec 152 mL d'un <i>diluant compatible</i> de la liste suivante par fiole grand format pour pharmacies.</p>	<p>Diluer davantage la solution reconstituée de Pipéracilline et Tazobactam pour injection avec 50 à 150 mL de l'une des <i>solutions compatibles pour administration intraveineuse</i> de la liste suivante.</p>
<p>Solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % Eau stérile pour injection Solution injectable de dextrose à 5 %</p>	<p>Solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %^α Eau stérile pour injection* Solution injectable de dextrose à 5 % Solution saline de dextrans à 6 %^α Solution de Ringer au lactate^β</p> <p>*Le volume maximal recommandé d'eau stérile pour injection est de 50 mL par dose. ^αÉtudes de compatibilité effectuées sur des sacs en PVC et en polyoléfine pour perfusion i.v. ^βÉtudes de compatibilité effectuées sur des sacs en PVC pour perfusion i.v.</p>

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

Perfusion intraveineuse intermittente – 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

Mécanisme d'action

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

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

Pharmacodynamique

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

Pharmacocinétique

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 INTRA VEINEUSES DE 30 MINUTES DE PIPÉRACILLINE-TAZOBACTAM TOUTES LES 6 HEURES

A) TAZOBACTAM

Dose*	CONCENTRATIONS PLASMATIQUES (µg/mL)						ASC (µg·h/mL)
	30 min	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	ASC 0-6
2 g/0,25 g	14,8 (14)	7,2 (22)	2,6 (30)	1,1 (35)	0,7 (6) ^b	< 0,5	16,0 (21)
3 g/0,375 g	24,2 (14)	10,7 (7)	4,0 (18)	1,4 (21)	0,7 (16) ^a	< 0,5	25,0 (8)
4 g/0,5 g	33,8 (15)	17,3 (16)	6,8 (24)	2,8 (25)	1,3 (30)	< 0,5	39,8 (15)

* pipéracilline-tazobactam

^a N=4

^b N=3

B) PIPÉRACILLINE

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

* pipéracilline-tazobactam

^a N=4

24 (2,25 g et 4,5 g) et 22 (3,375 g) sujets ont participé à l'étude et tous ont pu faire l'objet d'une analyse pharmacocinétique.

Après l'administration d'une ou de plusieurs doses de Pipéracilline 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 cébrospinal 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.

Populations particulières et pathologies

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, Posologie recommandée et ajustement posologique, 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, Posologie recommandée et ajustement posologique, 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 à 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 équivalent à 4 grammes de pipéracilline, et du tazobactam sodique équivalent 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 équivalent à 12 grammes de pipéracilline, et du tazobactam sodique équivalent 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 équivalent à 36 grammes de pipéracilline, et du tazobactam sodique équivalent à 4,5 grammes de tazobactam. Chaque fiole renferme 84,96 mEq (1953 mg) de sodium.

II^e PARTIE : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

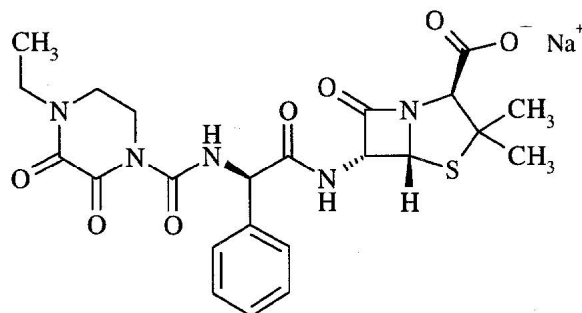
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Pipéracilline sodique

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₃H₂₆N₅NaO₇S et 539,5

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le monohydrate de pipéracilline est une poudre cristalline blanche ou blanc cassé. La solubilité aqueuse de son sel sodique est de 1g/1,4 mL et le pH de la solution à 25 % p/v varie entre 5,5 et 7,0. Le point de fusion de la pipéracilline sodique est de 183 à 185 °C, où elle se décompose.

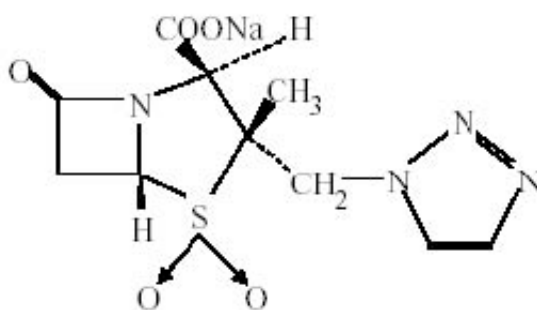
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Tazobactam sodique

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₀H₁₁N₄NaO₅S et 322,29

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le tazobactam est une poudre cristalline blanche ou jaune pâle. Sa solubilité dans l'eau est de 5,5mg/mL (il en résulte un pH de 1,9) et celle du sel sodique est d'au moins 500 mg/mL. Il n'y a pas de point de fusion; la matière se décompose au-dessus de 176 °C.

ESSAIS CLINIQUES

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Induction enzymatique :

Les études sur le système enzymatique hépatique des oxydases à fonction mixte effectuées chez le rat et le chien ont indiqué que le tazobactam ne stimule pas l'activité des enzymes hépatiques catalysant la biotransformation du médicament chez ces espèces animales.

Toxicocinétique :

Aucune modification du comportement pharmacocinétique du tazobactam et de la pipéracilline n'a été démontrée lors de l'évaluation effectuée après l'administration d'une dose. Les concentrations plasmatiques de tazobactam après l'administration intrapéritonéale, voie d'administration utilisée dans les études de toxicité chez le rat, augmentaient proportionnellement à la dose dans l'éventail de 20 à 500 mg/kg. De façon similaire, les concentrations plasmatiques de pipéracilline augmentaient proportionnellement à la dose jusqu'à ce que celle-ci atteigne 1000 mg/kg, puis augmentaient encore plus vite lorsque la dose dépassait cette quantité.

Dans les études pharmacocinétiques, de même que dans les études de toxicité aiguë et à long terme menées chez le rat et le chien, le degré d'exposition à la pipéracilline et au tazobactam chez ces espèces animales était beaucoup plus élevé que celui observé chez l'humain. En ce qui concerne le tazobactam, son comportement pharmacocinétique chez le rat différait considérablement de celui chez le chien et l'humain : son degré de distribution, sa demi-vie d'élimination et sa clairance systémique étaient similaires chez le chien et l'humain.

Chez les deux espèces animales utilisées pour les études d'évaluation de l'innocuité (rat et chien), on a constaté la formation d'un métabolite (M-1) du tazobactam. Les concentrations plasmatiques de M-1 suivant l'injection intraveineuse de doses uniques de 25, 150 et 400 mg/kg de M-1 étaient proportionnelles à la dose.

Passage à travers la barrière placentaire :

La pénétration du tazobactam et de son métabolite à travers la barrière placentaire était modérée chez les rates en gestation. Les taux initiaux de tazobactam et de son métabolite dans l'utérus, le placenta, les ovaires et l'amnios représentaient 20 à 50 % des concentrations plasmatiques : quant aux taux chez le fœtus, ils atteignaient environ 3 % des concentrations plasmatiques.

Excrétion dans le lait maternel :

Bien que des concentrations de la radioactivité du médicament marqué aient été détectées dans le lait des rates qui allaitaient, les concentrations plasmatiques et tissulaires de tazobactam inchangé chez les ratons étaient très faibles.

Les effets observés lors de ces études sur l'association pipéracilline-tazobactam sont similaires à ceux constatés lors des essais sur d'autres β -lactamines associées à des inhibiteurs de β -lactamases. Les résultats des études précliniques appuient l'utilisation de l'association pipéracilline-tazobactam chez les patients atteints d'une maladie infectieuse.

Pharmacologie humaine

Biodisponibilité :

On a administré à 12 volontaires, en bonne santé et de sexe masculin, une injection intramusculaire de 2 g de pipéracilline et de 0,25 g de tazobactam afin de déterminer la biodisponibilité absolue. En moins d'une heure, la pipéracilline et le tazobactam présentaient des concentrations plasmatiques maximales respectives de 125 µg/mL et 15,6 µg/mL. La biodisponibilité absolue (F) de la pipéracilline et du tazobactam était respectivement de 71 % et de 84 %.

Distribution :

Le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{eq}) du tazobactam variait de 12,8 à 15,8 L, après une perfusion de 0,1 à 1,0 g pendant 30 minutes. L'administration concomitante de la pipéracilline a provoqué une diminution significative du (V_{eq}) du tazobactam d'environ 16 %. Après une perfusion de 4 g pendant 30 minutes, le V_{eq} de la pipéracilline (variant de 12 à 17 L) n'était pas modifié par le tazobactam. Dans les études utilisant le tazobactam radiomarqué, les rapports taux sanguin/taux plasmatique de la radioactivité étaient d'environ 0,5 à 0,8 à chaque temps de prélèvement. Ces résultats laissent entendre que le tazobactam et son métabolite n'ont pas d'affinité particulière pour les composants cellulaires du sang.

Après une perfusion intraveineuse de 30 minutes de l'association pipéracilline-tazobactam à des sujets subissant une chirurgie non urgente, les deux composés étaient bien distribués dans les tissus et présentaient des concentrations tissulaires moyennes atteignant en général 50 et 100 % des concentrations plasmatiques. Dans l'ensemble, les concentrations tissulaires de tazobactam et de pipéracilline étaient respectivement supérieures à 19 et 6 µg/g dans les poumons, la muqueuse intestinale, la vésicule biliaire et l'appendice jusqu'à 2,5 heures après l'administration d'une dose de 0,5 g-4 g ou de 0,5 g-2 g de l'association pipéracilline-tazobactam. De façon similaire, les concentrations tissulaires de pipéracilline et de tazobactam étaient respectivement supérieures à 5,6 µg/g et à 3,7 µg/g dans l'intestin, la vésicule biliaire et la muqueuse gastrique jusqu'à 3,5 heures après l'administration d'une dose de 2 g-0,5 g de l'association pipéracilline-tazobactam.

Après l'administration d'une dose de 4 g de pipéracilline et de 0,5 g de tazobactam, les concentrations maximales de pipéracilline et de tazobactam dans la peau s'élevaient respectivement à 94,2 µg/g et à 7,7 µg/g. Les concentrations de pipéracilline et de tazobactam dans la bile déterminées à partir d'échantillons prélevés par aspiration dans la vésicule biliaire variaient respectivement de 220 à 1 045 µg/mL et de 1,3 à 42,9 µg/mL après une perfusion de 3 g de pipéracilline et de 0,375 g de tazobactam. Après une perfusion de 4 g de pipéracilline et de 0,5 g de tazobactam durant 30 minutes, les pics de la pipéracilline et du tazobactam dans les phlyctènes étaient respectivement 77,2 µg/mL et de 11,3. L'ASC du liquide des phlyctènes représentait, en moyenne, environ 90 % de l'ASC des concentrations plasmatiques de chaque composé. Comme pour d'autres pénicillines, les concentrations dans le liquide céphalorachidien sont faibles. Elles atteignent de 2 à 3 % des valeurs plasmatiques, 2 heures après le début d'une perfusion de 5 g de pipéracilline et de 0,625 g de tazobactam durant 30 minutes.

Proportionnalité par rapport à la dose :

Pour examiner la variation de la C_{max} avec l'augmentation de la dose, deux études ont été menées auprès de 32 volontaires en bonne santé en utilisant des doses uniques de 2 g-0,25 g, de 3 g-0,375 g,

4 g-0,5 g de l'association pipéracilline-tazobactam administrées en perfusion de 5 ou de 30 minutes. La C_{max} de chaque composé a augmenté proportionnellement à la dose. L'ASC était proportionnelle à la dose quand celle-ci variait entre 3 g-0,375 g et 4 g-0,5 g pour l'association pipéracilline-tazobactam. Cependant, l'augmentation de l'ASC était plus que proportionnelle (jusqu'à 30 %) à mesure que la dose de l'association pipéracilline-tazobactam s'élevait de 2 g-0,25 g à 3 g-0,375 g ou 4 g-0,5 g.

Biotransformation et élimination :

La pipéracilline subit une biotransformation dans le tractus gastro-intestinal où sont formés par hydrolyse bactérienne des métabolites mineurs (< 1 % de la dose totale) inactifs sur le plan microbiologique.

Le tazobactam est transformé en un seul métabolite (M-1) qui est dénué d'activité pharmacologique ou antibactérienne. Le M-1 présente des concentrations circulantes égales à environ 10 % des concentrations de la substance mère chez les sujets normorénaux. Après une perfusion intraveineuse de 3 g de pipéracilline et de 0,375 g de tazobactam marqué au ^{14}C (60 microcuries), environ 80 % du tazobactam était éliminé sous forme inchangée, le reste sous forme du métabolite M-1. Jusqu'à 4 heures après l'administration de la dose, les concentrations plasmatiques de radioactivité totale pouvaient être attribuables à la forme initiale du médicament inchangé et au M-1, alors qu'après 4 heures, elles étaient principalement attribuables au M-1.

La pipéracilline contenue dans Pipéracilline et Tazobactam pour injection est éliminée par voie rénale et la pipéracilline récupérée dans la bile est inférieure à 1 % de la dose administrée (chromatographie liquide à haute pression). Elle est éliminée sous forme inchangée par les reins (environ 50 à 70 % de la dose administrée) et cette élimination n'est pas modifiée par l'administration concomitante du tazobactam. Les concentrations urinaires de la pipéracilline contenues dans Pipéracilline et Tazobactam pour injection étaient généralement supérieures à 1 500 $\mu\text{g/mL}$ durant l'intervalle d'administration, après une perfusion intraveineuse de 30 minutes de 3 g de pipéracilline et de 0,375 g de tazobactam.

Aucune modification importante n'est survenue dans la pharmacocinétique de la pipéracilline à cause du tazobactam.

Le tazobactam et son métabolite M-1 sont essentiellement éliminés par excrétion rénale. L'importance de leur clairance rénale respective laisse entendre que l'excrétion rénale met en œuvre la filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire active nette. L'excrétion urinaire du tazobactam diminue en présence de la pipéracilline, probablement parce que ces deux substances entrent en compétition vis-à-vis la sécrétion tubulaire rénale. En général, les concentrations urinaires étaient supérieures à 200 $\mu\text{g/mL}$ durant l'intervalle d'administration, après une perfusion intraveineuse de 3 g de pipéracilline et de 0,375 g de tazobactam pendant 30 minutes.

Après une perfusion intraveineuse de 3 g de pipéracilline et de 0,375 g de tazobactam (60 microcuries), la radioactivité totale récupérée dans l'urine et les selles, pendant la période de prélèvement de 5 jours, était de 94 %. La radioactivité était essentiellement éliminée dans l'urine (84 %) moins de 6 heures après la perfusion. La radioactivité éliminée dans les selles était inférieure à 1 % de la dose.

Liaison aux protéines :

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

Demi-vie d'élimination :

Après l'administration d'une ou de plusieurs doses à des sujets en bonne santé, les demi-vies d'élimination plasmatique ($T_{1/2}$) du tazobactam et de la pipéracilline variaient de 0,7 à 1,2 heures et étaient indépendantes de la dose et de la durée de la perfusion. En administration concomitante, la $T_{1/2}$ de la pipéracilline n'a pas été modifiée, alors que celle du tazobactam a augmenté d'environ 18 %. Après une perfusion intraveineuse de 3 g de pipéracilline et de 0,377 g de tazobactam marqué au ^{14}C (60 microcuries), la $T_{1/2}$ de la radioactivité totale présente dans le plasma était de 3,2 heures, reflétant ainsi l'élimination du M-1.

La pipéracilline semble réduire le taux d'élimination du tazobactam.

Insuffisance rénale ou hépatique :

Les **tableaux 2A** et **2B** indiquent respectivement les taux plasmatiques moyens de pipéracilline et de tazobactam en présence d'insuffisance rénale. Quand les valeurs de la clairance de la créatinine (CL_{cr}) décroissaient de > 90 à < 20 mL/min., les concentrations plasmatiques maximales de la pipéracilline et du tazobactam augmentaient toutes deux d'environ 30 % et la C_{max} moyenne du métabolite M-1 se multipliait par 4. La clairance plasmatique de la pipéracilline et du tazobactam diminuait (d'un facteur allant respectivement jusqu'à 2,7 et 4,4 fois) et la $T_{1/2}$ augmentait (d'un facteur allant respectivement jusqu'à 2 et 4 fois) à mesure que la fonction rénale diminuait. On recommande d'adapter la posologie quand la CL_{cr} est inférieure à 40 mL/min.

TABLEAUX 2A et 2B

CONCENTRATION PLASMATIQUE MOYENNE CHEZ LES SUJETS ATTEINTS D'UNE INSUFFISANCE RÉNALE APRÈS UNE PERFUSION I.V. DE 30 MINUTES

A) TAZOBACTAM

Clairance de la créatinine	Temps (heures)								
	0,5	1	2	3	4	6	8	12	24
> 90	23,6	12,5	5,2	2,3	1,3	ICQ	ICQ	ICQ	ICQ
60 à 90	29,4	16,7	8,1	4,7	3,0	1,6	ICQ	ICQ	ICQ
40 à 59	31,5	19,5	11,0	7,3	4,9	2,4	1,6	ICQ	ICQ
20 à 39	28,8	21,1	14,9	10,6	7,6	4,0	2,2	1,4	ICQ
< 20	31,5	24,4	18,2	14,7	12,1	8,2	5,4	3,3	2,3

B) PIPÉRACILLINE

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

ICQ = Inférieure aux concentrations quantifiables

L'hémodialyse a éliminé environ 30 à 40 % des doses de pipéracilline et de tazobactam; le M-1 a été éliminé de la circulation générale de la même façon que le tazobactam. Pour maintenir les concentrations plasmatiques atteintes avant la dialyse, il est recommandé d'administrer, après la séance d'hémodialyse, une dose supplémentaire égale au tiers de la dose unitaire de l'association pipéracilline-tazobactam. En moyenne, la dialyse péritonéale a éliminé jusqu'à 6 et 21 % de la dose de pipéracilline et de tazobactam : 16 % de la dose du tazobactam a été éliminée sous forme de métabolite (M-1). Les recommandations posologiques pour le patient sous hémodialyse figurent à la section **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**.

Les paramètres pharmacocinétiques de la pipéracilline et du tazobactam après l'administration d'une dose unique sont modifiés par la cirrhose. Dans le cas de pipéracilline, la modification de la clairance

totale (CL_T) et de la $T_{1/2}$ est significative, la CL_T diminuait de 29 % et la $T_{1/2}$ s'allongeait de 25 %. Des changements similaires sont observés dans le cas de la CL_T (25 %) et de la $T_{1/2}$ (18 %) du tazobactam, bien que seule la modification de la CL_T ait été significative. Puisque les concentrations plasmatiques prévues à l'état d'équilibre pour les deux composés après l'administration de doses multiples ne présentaient qu'un écart de 10 % entre les sujets en bonne santé et ceux atteints de cirrhose, aucune adaptation de la posologie n'est recommandée chez ces derniers.

Interactions médicamenteuses :

Des études ont été menées sur le potentiel d'interactions pharmacocinétiques de l'association pipéracilline-tazobactam avec le probénécide, la tobramycine et la vancomycine.

L'administration concomitante d'une dose orale de 1 g de probénécide n'a pas modifié de façon significative la C_{max} mais a réduit la CL_R (20 à 25 %) et a augmenté de 21 % la $T_{1/2}$ de la pipéracilline, et de 71 % celle du tazobactam. L'administration concomitante du probénécide n'a pas entraîné d'augmentation significative des concentrations plasmatiques de l'association pipéracilline-tazobactam.

Une perfusion de vancomycine (500 mg) de 60 minutes avant l'administration de l'association pipéracilline-tazobactam n'a pas modifié de façon significative les paramètres pharmacocinétiques de la pipéracilline ou du tazobactam. De façon similaire, aucun changement significatif des paramètres pharmacocinétiques de la vancomycine n'a été observé.

Ces études indiquent que l'ajustement de la posologie de l'association pipéracilline-tazobactam, de la tobramycine ou de la vancomycine n'est pas nécessaire quand on administre ces médicaments conjointement.

Neutropénie :

Chez les sujets neutropéniques, après des perfusions de 30 minutes de 3 g de pipéracilline et de 0,375 g de tazobactam toutes les 4 heures pendant 5 jours, la $T_{1/2}$ d'élimination était de 40 à 80 % plus longue et la CL_T , de 20 à 40 % plus basse pour la pipéracilline et le tazobactam. Après des doses multiples, les valeurs moyennes de la C_{max} et de l' ASC_{0-4} étaient environ 40 % plus élevées qu'après la première dose. Cette variation n'est toutefois pas assez importante pour nécessiter l'adaptation de la posologie chez les sujets neutropéniques.

MICROBIOLOGIE

La pipéracilline sodique exerce son activité bactéricide en inhibant la formation du septum et la synthèse de la paroi cellulaire dans les bactéries sensibles. Comme les autres antibiotiques de la classe des β -lactamines, la pipéracilline bloque l'étape finale, appelée transpeptidation, de la biosynthèse du peptidoglycane (paroi cellulaire) chez les microorganismes sensibles en se fixant aux protéines de liaison à la pénicilline, les enzymes qui permettent la synthèse de la paroi cellulaire des bactéries. La pipéracilline est active *in vitro* contre différentes bactéries aérobies et anaérobies à Gram positif et à Gram négatif. Le tazobactam sodique, qui possède une activité antimicrobienne intrinsèque peu importante en raison de son très faible taux de liaison aux protéines fixatrices de la pénicilline, est un inhibiteur de β -lactamases, à savoir, les pénicillinases et les céphalosporinases de type III selon la classification Richmond-Sykes (type 2b et 2b' selon la classification de Bush). Sa capacité à inhiber les pénicillinases de types II et IV (2a et 4) varie. À la posologie recommandée, les

concentrations de tazobactam n'induisent pas les β -lactamases à médiation chromosomique.

Mécanisme de résistance :

Il existe trois principaux mécanismes de résistance aux β -lactamines : les modifications des protéines de liaison à la pénicilline (PLP) cibles qui se traduisent par une affinité réduite pour les antibiotiques, la destruction des antibiotiques par les β -lactamases et la concentration intracellulaire insuffisante des antibiotiques due à une faible pénétration ou à l'efflux.

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

Spectre d'action :

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

Microorganismes à Gram positif aérobies et facultatifs :

Staphylococcus aureus (souches sensibles à la méthicilline seulement)

Microorganismes à Gram négatif aérobies et facultatifs :

Acinetobacter baumannii

Escherichia coli

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

Klebsiella pneumoniae

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

Microorganismes à Gram négatif anaérobies :

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

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

Au moins 90 % des microorganismes suivants affichent une concentration minimale inhibitrice (CMI) *in vitro* inférieure ou égale au seuil de sensibilité défini pour l'association pipéracilline-tazobactam. Toutefois, le profil d'innocuité et d'efficacité de l'association pipéracilline-tazobactam n'a pas été établi pour le traitement des infections cliniques causées par ces microorganismes au cours d'essais cliniques adéquats et bien contrôlés.

Microorganismes à Gram positif aérobies et facultatifs :

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

Staphylococcus epidermidis (isolats sensibles à la méthicilline seulement)

Streptococcus agalactiae†
Streptococcus pneumoniae† (isolats sensibles à la pénicilline seulement)
Streptococcus pyogenes†
Streptocoques du groupe viridans†

Microorganismes à Gram négatif aérobies et facultatifs :

Citrobacter koseri
Moraxella catarrhalis
Morganella morganii
Neisseria gonorrhoeae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Serratia marcescens
Providencia stuartii
Providencia rettgeri
Salmonella enterica

Microorganismes anaérobies à Gram positif :

Clostridium perfringens

Microorganismes anaérobies à Gram négatif :

Bacteroides distasonis
Prevotella melaninogenica

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

Tests de sensibilité :

Comme on le recommande pour tous les antimicrobiens, les résultats des tests de sensibilité *in vitro*, lorsque disponibles, doivent être présentés au médecin sous forme de rapports périodiques décrivant le profil de sensibilité des pathogènes à l'origine des infections nosocomiales et extra-hospitalières. Ces rapports aideront le médecin à choisir l'agent antimicrobien le plus efficace.

Techniques de dilution :

On a recours à des méthodes quantitatives pour déterminer la concentration minimale inhibitrice (CMI) à l'égard des bactéries. Ces CMI fournissent des estimations de la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens. Les CMI doivent être déterminées à l'aide d'un procédé normalisé, à savoir, une méthode de dilution (bouillon ou gélose) ou l'équivalent, au moyen de concentrations normalisées d'inoculum et de pipéracilline et de tazobactam en poudre^{23,24}. Les valeurs de la CMI doivent être déterminées au moyen de dilutions en série de pipéracilline associée à une concentration fixe de 4 $\mu\text{g/mL}$ de tazobactam. Quant aux bactéries anaérobies, la sensibilité à l'association pipéracilline-tazobactam peut être déterminée par la méthode de dilution en gélose de référence²⁵. Les valeurs de la CMI obtenues doivent être interprétées en fonction des critères exposés au **tableau 3**.

Techniques de diffusion :

Les méthodes quantitatives basées sur la mesure du diamètre de la zone d'inhibition de la croissance fournissent aussi des résultats reproductibles sur la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens. L'une de ces techniques^{23,26} exige l'emploi de concentrations d'inoculum normalisées. Avec ce

procédé, on utilise des disques de papier imprégnés de 100 µg de pipéracilline et de 10 µg de tazobactam pour déterminer la sensibilité de microorganismes à l'association pipéracilline-tazobactam. Les critères d'interprétation de cette technique sont présentés au **tableau 3**.

TABLEAU 3 : CRITÈRES D'INTERPRÉTATION DE LA SENSIBILITÉ À L'ASSOCIATION PIPÉRACILLINE-TAZOBACTAM						
Pathogène	Concentrations minimales inhibitrices (CMI) en mg/L de pipéracilline ^a			Diffusion ^b en gélose (diamètre de la zone d'inhibition en mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Enterobacteriaceae</i> et <i>Acinetobacter baumannii</i>	≤ 16	32 à 64	≥ 128	≥ 21	18 à 20	≤ 17
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 16	32 à 64	≥ 128	≥ 21	15 à 20	≤ 14
<i>Hæmophilus influenzae</i> ^c	≤ 1	-	≥ 2	≥ 21	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 8	-	≥ 16	≥ 18	-	≤ 17
Groupe <i>Bacteroides fragilis</i> ^d	≤ 32	64	≥ 128	-	-	-

S = sensible. I = intermédiaire. R = résistant.
^a Les concentrations minimales inhibitrices sont déterminées à l'aide d'une concentration fixe de 4 mg/L de tazobactam.
^b Les critères d'interprétation sont établis au moyen de disques imprégnés de 100 µg de pipéracilline et de 10 µg de tazobactam.
^c Les normes d'interprétation relatives à *Hæmophilus influenzae* ne s'appliquent qu'aux tests effectués à l'aide d'un milieu de culture pour les bactéries du genre *Hæmophilus* inoculé d'une suspension de colonie directe et incubé à l'air ambiant à 35 °C pendant 20 à 24 heures.
^d Les concentrations minimales inhibitrices sont déterminées par dilution en gélose seulement, sauf dans le cas de *Bacteroides fragilis*.

Un résultat de S « sensible » indique que le pathogène sera probablement inhibé par les concentrations sanguines de l'antimicrobien habituellement atteintes. Un rapport établissant un état « intermédiaire » (I) signifie que le résultat n'est pas concluant; en pareil cas, si le microorganisme en cause n'est pas entièrement sensible à d'autres médicaments d'usage clinique, on devrait refaire l'antibiogramme. Cette catégorie laisse supposer que l'usage clinique de l'antimicrobien est limité aux infections confinées dans les régions de l'organisme où l'antimicrobien atteint des concentrations élevées ou quand des doses élevées du médicament peuvent être administrées. Cette catégorie fournit également une zone tampon qui empêche des facteurs techniques incontrôlés mineurs d'entraîner des erreurs d'interprétation majeures. Un résultat « résistant » (R) indique que les concentrations sanguines de l'antimicrobien habituellement atteintes ne seront probablement pas inhibitrices et qu'un autre traitement doit être entrepris.

Contrôle de la qualité :

Les résultats d'épreuves de sensibilité normalisées sont validés au moyen de microorganismes témoins^{23,24,25,26}. En principe, l'association pipéracilline-tazobactam en poudre lyophilisée standard devrait fournir les résultats énumérés au **tableau 4**. Les microorganismes témoins sont des souches spécifiques d'agents pathogènes ayant des propriétés biologiques intrinsèques relatives aux mécanismes de résistance et à leur expression génétique dans les bactéries; les souches spécifiques utilisées pour le contrôle de la qualité des épreuves de sensibilité ne sont pas significatives sur le plan clinique.

TABLEAU 4 : VALEURS MINIMALES-MAXIMALES PERMETTANT LE CONTRÔLE DE LA QUALITÉ POUR L'ASSOCIATION PIPÉRACILLINE-TAZOBACTAM ET POUVANT

ÊTRE UTILISÉES AVEC LES CRITÈRES D'INTERPRÉTATION DES ÉPREUVES DE SENSIBILITÉ		
Souche de contrôle de la qualité	Concentrations minimales inhibitrices Min.-max., en mg/L de pipéracilline	Diffusion en gélose Diamètre de la zone d'inhibition en mm
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	1 à 4	24 à 30
<i>Escherichia coli</i> ATCC 35218	0,5 à 2	24 à 30
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	1 à 8	25 à 33
<i>Hæmophilus influenzae</i> ^a ATCC 49247	0,06 à 0,5	33 à 38
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,25 à 2	-
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	-	27 à 36
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	0,12 à 0,5 ^b	-
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	4 à 16 ^b	

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

^b Dilution en gélose seulement.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë :

Chez des souris (10 de chaque sexe) ayant reçu des doses intraveineuses de 2000-500 mg/kg de l'association pipéracilline-tazobactam, aucune mort ni aucun signe de toxicité, ni aucun effet lié au traitement n'ont été constatés. Moins de 6 heures après son administration, cependant, une dose de 4000-1000 mg/kg de l'association pipéracilline-tazobactam a provoqué la mort d'une souris mâle sur 10 et de 5 souris femelles sur 10. À cette dose, une hypertonie musculaire, une tachypnée et des convulsions sont survenues. Des doses intraveineuses de 4500-562,5 mg/kg de l'association pipéracilline-tazobactam administrées à des souris ont provoqué la mort de 2 mâles sur 10 en moins de 6 heures et de 3 femelles sur 10 (2 femelles sont mortes 2 jours après l'administration de la dose, et la troisième, 7 jours après la dose). À cette dose, une tachypnée superficielle, une hypertonie musculaire, une mobilité réduite et des convulsions se sont manifestées. Chez des souris (10 de chaque sexe) ayant reçu des doses intraveineuses de tazobactam allant jusqu'à 3500 mg/kg, aucune mort ni aucun signe de toxicité, ni aucun effet lié au traitement n'ont été constatés. Moins de 6 heures après son administration, une dose intraveineuse de 4500 mg/kg de pipéracilline a toutefois causé la mort de 4 femelles sur 10. À cette dose, une tachypnée superficielle, une hypertonie musculaire, une mobilité réduite et des convulsions ont été observées. Chez un mâle sur 10, le rein droit était blanc. On a en outre constaté une nécrose papillaire partielle et une nécrose tubulaire partielle du cortex rénal accompagnées d'une infiltration de leucocytes mononucléés.

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

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

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

Des doses intraveineuses de 3000 ou de 5000 mg/kg de tazobactam administrées à des chiens n'ont provoqué aucun décès. À ces doses, un érythème, un œdème, des vomissements, des selles molles et de légers changements des données hématologiques (diminution des paramètres érythrocytaires, des plaquettes et des lymphocytes) et sériques (diminution du potassium et augmentation de l'ASAT [SGOT]) se sont manifestés. Un ptyalisme est en outre survenu à une dose de 3000 mg/kg de tazobactam et une diminution de l'activité motrice a été observée à 5000 mg/kg de tazobactam. Une dose intraveineuse de 5200 mg/kg de pipéracilline n'a causé aucune mort mais des vomissements et un ptyalisme ont été observés.

Toxicité à long terme :

Des études portant sur la toxicité à long terme effectuées chez le rat et le chien ont permis d'établir la toxicité du médicament sur des organes cibles. Chez les deux espèces, on a observé une répartition anormale du glycogène hépatocellulaire, effet bien connu des inhibiteurs de β -lactamases. Des études de 5 jours, de 1 mois, de 3 mois et de 6 mois ont permis de constater cet effet chez des rats ayant reçu des doses supérieures ou égales à 80 mg/kg/jour de tazobactam seul ou associé à la pipéracilline. L'effet s'est manifesté chez des chiens ayant reçu du tazobactam seul ou associé à la pipéracilline à la dose de 3000 mg/kg/jour pendant 5 jours, ainsi qu'à des doses supérieures ou égales à 40 mg/kg/jour pendant 1 et 3 mois ou supérieures ou égales à 80 mg/kg/jour pendant 6 mois. Chez des rats, on a en outre observé un cæcum distendu. La distension du cæcum, causée par la suppression de la microflore intestinale, est un effet non spécifique des antimicrobiens chez les rongeurs. Les études de toxicité à long terme chez le rat et le chien ont permis d'observer d'autres effets liés au

médicament : diminution des paramètres érythrocytaires, des taux de cholestérol et des triglycérides sériques.

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

Génotoxicité et cancérogénicité :

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

Association pipéracilline-tazobactam :

Les tests microbiens de mutagenèse à des concentrations allant jusqu'à 14,84-1,86 mcg/boîte de Petri étaient négatifs. Le test de la synthèse non programmé de l'ADN à des concentrations allant jusqu'à 5689/711 mcg/mL a donné des résultats négatifs. Un test de mutation ponctuelle chez les mammifères (le test HPRT utilisant des cellules d'ovaires de hamster chinois) à des concentrations allant jusqu'à 8000-1000 mcg/mL était négatif. Les résultats du test de transformation de cellules de mammifères (BALB/c-3T3) étaient négatifs à des concentrations allant jusqu'à 8-1 mcg/mL. *In vivo*, l'association pipéracilline-tazobactam n'a pas induit d'aberrations chromosomiques chez des rats ayant reçu une dose intraveineuse de 1500-187,5 mg/kg; cette dose est semblable à la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle (mg/m²).

Pipéracilline :

Les résultats de tests microbiens de mutagenèse à des concentrations de pipéracilline allant jusqu'à 50 mcg/boîte de Petri étaient négatifs. Il n'y a eu aucune lésion de l'ADN chez des bactéries (test de recombinaison) exposées à des concentrations de pipéracilline allant jusqu'à 200 mcg/disque. Le test de la synthèse non programmée de l'ADN a donné des résultats négatifs à des concentrations de pipéracilline allant jusqu'à 10 000 mcg/mL, qui sont 26 fois plus élevées que les concentrations plasmatiques de pipéracilline chez l'humain. Les résultats d'un test de mutation ponctuelle chez les mammifères (analyse des cellules de lymphomes chez la souris) étaient positifs à des concentrations de pipéracilline supérieures ou égales à 2500 mcg/mL, qui sont 7 fois plus élevées que les concentrations plasmatiques chez l'humain. Les résultats d'un test de transformation de cellules (BALB/c-3T3) étaient négatifs à des concentrations allant jusqu'à 3000 mcg/mL, qui sont 8 fois plus élevées que les concentrations plasmatiques chez l'humain. *In vivo*, la pipéracilline n'a induit aucune aberration chromosomique chez la souris à des doses intraveineuses allant jusqu'à 2000 mg/kg/jour ou chez le rat à des doses intraveineuses allant jusqu'à 1500 mg/kg/jour. Ces doses sont 6 (souris) et 4 (rat) fois plus élevées que la dose quotidienne maximale chez l'humain en fonction du poids corporel, et la moitié (souris) de la dose chez l'humain en fonction de la surface corporelle (mg/m²) ou similaire à celle-ci (rats). Dans un autre test *in vivo*, il n'y a eu aucun effet létal dominant chez des rats ayant reçu des doses intraveineuses allant jusqu'à 2000 mg/kg/jour de pipéracilline, qui sont similaires à la dose chez l'humain en fonction de la surface corporelle. Chez des souris ayant reçu des doses intraveineuses de pipéracilline allant jusqu'à 2000 mg/kg/jour, dose à moitié moins élevée que la dose chez l'humain en fonction de la surface corporelle (mg/m²), l'urine n'était pas mutagène dans un test microbien de mutagenicité. Des bactéries injectées dans la cavité péritonéale de souris

ayant reçu des doses intraveineuses allant jusqu'à 2000 mg/kg/jour de pipéracilline ne présentaient pas de fréquence accrue des mutations.

Tazobactam :

Les résultats des tests microbiens de mutagénicité à des concentrations de tazobactam allant jusqu'à 333 mcg/boîte de Petri étaient négatifs. Le test de la synthèse non programmée de l'ADN à des concentrations de tazobactam allant jusqu'à 2000 mcg/mL a donné des résultats négatifs. Un test de mutation ponctuelle chez les mammifères (le test HPRT utilisant des cellules d'ovaires de hamster chinois) à des concentrations allant jusqu'à 5000 mcg/mL était négatif. Dans un autre test de mutation ponctuelle chez les mammifères (analyse des cellules de lymphomes chez la souris), les résultats étaient positifs à des concentrations supérieures ou égales à 3000 mcg/mL. Les résultats du test de transformation de cellules (BALB/c-3T3) à des concentrations de tazobactam allant jusqu'à 900 mcg/mL étaient négatifs. Un test cytogénétique *in vitro* (cellules de poumon de hamster chinois) était négatif à des concentrations allant jusqu'à 3000 mcg/mL. *In vivo*, le tazobactam n'a induit aucune aberration chromosomique chez des rats ayant reçu des doses intraveineuses allant jusqu'à 5000 mg/kg, qui sont 23 fois plus élevées que la dose chez l'humain en fonction de la surface corporelle (mg/m²).

Toxicologie de la reproduction et du développement :

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

Des études de tératogénicité effectuées chez des souris et des rats traités par administration intraveineuse de tazobactam ou de l'association pipéracilline-tazobactam ont fait état de légères diminutions du poids fœtal chez le rat à des doses toxiques pour les mères, mais n'ont pas démontré d'effets tératogènes.

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

RÉFÉRENCES

1. Fortner, C., Finley, R., Schimpff, S. Piperacillin sodium: Antibacterial spectrum, pharmacokinetics, clinical efficacy and adverse reactions. *Pharmacother* 1982; 2:287-299.
2. Holmes B., Richards D., Brogden R., Heel R. Piperacillin, A Review of its Antibacterial Activity, Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Use. *Drugs* 1984; 28(5):375-425.
3. Russo J., Thompson M., Russo M.E., et al. Piperacillin Distribution into Bile, Gallbladder Wall, Abdominal Skeletal Muscle and Adipose Tissue in Surgical Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 22(3):488-492.
4. Morrison, J., Batra, V. Pharmacokinetics of Piperacillin Sodium in Man. *Drugs Exptl Clin Res* 1979; 5(2-3):105-110.
5. Tjandramaga, T., Mullie, A., Verbesselt, R., De Schepper, P., Verbist, L. Piperacillin: Human Pharmacokinetics After Intravenous and Intramuscular Administration. *Antimicrob Agents Chemother* 1978; 14(6):829-837.
6. Verbist, L. In vitro activity of piperacillin, a new semisynthetic penicillin with an unusually broad spectrum of activity. *Antimicrob Agents Chemother* 1978; 13(3):349-357.
7. Winston, D.J., Murphy, W., Young, L.S., Hewitt, W. Piperacillin therapy for serious bacterial Infections. *Am J Med* 1980; 69:255-261.
8. Higashitani, F., Hyodo, A., Ishida, N., Inoue, M., Mitsuhasi, S. Inhibition of Beta-Lactamases by tazobactam and in vitro antibacterial activity of tazobactam combined with piperacillin. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25(4):567-574.
9. Diver, J.M., Thornber, D., Wise, R. Protection of Piperacillin and Ticarcillin from Beta-Lactamase Hydrolysis by Tazobactam (YTR 830) and Clavulanic Acid. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24(1):89-92.
10. Jones, R.N., Pfaller, M.A., Fuchs, P.C., Aldridge, K., Allen, S.D., Gerlach, E.H. Piperacillin/Tazobactam (YTR 830) combination. Comparative antimicrobial activity against 5889 recent aerobic clinical isolates and 60 *Bacteroides fragilis* group strains. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1989; 12(6):489-494.
11. Wise, R., Gillett, A., Cadge, B., Durham, S., Baker, S. The influence of protein binding upon tissue fluid levels of 6 beta-lactam antibiotics. *J Infect Dis* 1980; 142:77-82.
12. Kuck, N.A., Petersen, P.J., Weiss, W.J., Testa, R.T. In Vitro and In Vivo Efficacy of YTR-830H and Piperacillin Combinations Versus Beta-Lactamase Producing Bacteria. *J Chemother* 1989; 1(3):155-161.

13. Stobberingh, E.E., In Vitro Effect of YTR (Tazobactam) on Plasmid and Chromosomally Mediated Beta-Lactamases. *Chemother* 1990; 36:209-214.
14. Neu, H.C., Niu, W., Chin, N. Tazobactam Prevention of Emergence of Resistance. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1989; 12:477-480.
15. Cullmann, W., Stieglitz, M. Antibacterial activity of piperacillin and tazobactam against beta-lactamase-producing clinical isolates. *Chemotherapy* 1990; 36(5):356-364.
16. De Schepper P., Tjandramaga T., Mullie A., et al. Comparative pharmacokinetics of piperacillin in normals and in patients with renal failure. *J Antimicrob Chemother* 1982; 9 (Suppl B):49-57.
17. Roy, C., Tirado, M., Teruel, D., Reig, R., Rafols, M. Efficacy of tazobactam, a beta-lactamase inhibitor, in combination with piperacillin, against strains resistant to this penicillin. *Med Clin* 1989; 92(10):371-374.
18. Bruckner O., Trautmann M., Martens F. Serum pharmacokinetics of piperacillin in cirrhosis patients. *Zeitschr Antimikrob Antineoplast Chemother* 1985; 3(2):79-83.
19. Timmer, E. Piperacillin/tazobactam found to be a useful new antimicrobial. *Br J Clin Pract* 1989; 43(10):368.
20. Wise, R., Logan, M., Cooper, M., Andrews, J.M. Pharmacokinetics and Tissue Penetration of Tazobactam Administered Alone and with Piperacillin. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35(16):1081-1084.
21. Gooding P.G., Clark, B.J., Sathe, S.S. Piperacillin: A Review of Clinical Experience. *J. Antimicrob Chemother* 1982; 9:Suppl.B, 93-99.
22. Neu, H.C. Beta-lactamases, beta-lactamase inhibitors, and skin and skin-structure infections. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22(5,Pt 1):896-904.
23. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Third Informational Supplement*. CLSI document M100-S23. Clinical and Laboratory Standards Institute. Wayne, PA 2013.
24. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard – Ninth Edition*. CLSI document M07-A9. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA 2012.
25. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Approved Standard – Eighth Edition*. CLSI document M11-A8. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA 2012.
26. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard – Eleventh Edition*. CLSI document M02-A11.

Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA 2012.

27. Tazocin[®] – monographie du produit. Pfizer Canada Inc. Date de révision : le 8 avril 2014.
28. Poudre de Pipéracilline sodique / Tazobactam sodique pour injection – monographie du produit. Sandoz Canada Inc. Date de révision : le 20 juillet 2009.

III^e PARTIE : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

P^rPipéracilline et Tazobactam pour injection

Le présent dépliant constitue la troisième partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation obtenue pour la vente de Pipéracilline et Tazobactam pour injection au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Veuillez noter que ce dépliant ne présente qu'un résumé du produit et ne fournit pas les renseignements complets concernant Pipéracilline et Tazobactam pour injection. Pour toute question que vous pourriez avoir au sujet de ce médicament, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

À PROPOS DU MÉDICAMENT

Pourquoi utiliser ce médicament ?

Pipéracilline et Tazobactam pour injection est utilisé par les médecins pour traiter des infections bactériennes dans différentes parties du corps.

Comment ce médicament agit-il ?

Pipéracilline et Tazobactam pour injection fait partie d'une catégorie de préparations antibiotiques injectables contenant, à la fois, de la pipéracilline sodique et du tazobactam sodique. La pipéracilline est un antibiotique de type pénicilline qui entrave la formation de la paroi cellulaire des bactéries. Le tazobactam s'oppose à l'action de bactéries qui a pour but d'inactiver la pipéracilline. Les deux substances agissent ensemble pour lutter contre l'infection bactérienne.

Quand ne faut-il pas utiliser ce médicament ?

L'emploi de Pipéracilline et Tazobactam pour injection est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de réaction allergiques à n'importe quelle pénicilline et / ou céphalosporine, aux inhibiteurs de bêta lactamases.

Ingrédients médicinaux :

Ingrédients actifs contenus dans Pipéracilline et Tazobactam pour injection : Pipéracilline (sous forme de pipéracilline sodique) et Tazobactam (sous forme de tazobactam sodique).

Formes posologiques :

Pipéracilline et Tazobactam pour injection est présenté sous forme de poudre lyophilisée pour injection.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Si vous êtes allergique à la pénicilline, aux céphalosporines ou à d'autres allergènes, parlez-en à votre médecin. Si une réaction allergique survient pendant que vous suivez un traitement par Pipéracilline et Tazobactam pour injection, l'administration de ce médicament doit être interrompue et vous devez consulter immédiatement un médecin.

AVANT d'utiliser Pipéracilline et Tazobactam pour injection, consultez votre médecin dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique à Pipéracilline et Tazobactam pour injection, à la pénicilline, aux céphalosporines ou aux inhibiteurs de bêta-lactamases ;
- Vous souffrez de troubles du rein ou du foie;
- Vous avez des problèmes de vésicule biliaire;
- Votre taux sanguin de potassium est faible ou vous prenez des diurétiques;
- Vous suivez un régime alimentaire faible en sodium, car ce produit contient du sodium;
- Vous êtes une femme enceinte ou qui pourrait tomber enceinte pendant le traitement;
- Vous êtes une mère qui allaite (Veuillez noter que de faibles concentrations de pipéracilline passent dans le lait maternel);
- Vous êtes atteint de fibrose kystique ou vous avez des saignements;
- Vous avez des antécédents de diarrhée grave ou de problèmes intestinaux dus à un antibiotique;
- Vous recevez un traitement de la gonorrhée;
- Vous prenez d'autres médicaments, notamment les aminosides, le probénécide, les anticoagulants (par ex., l'héparine), le vécuronium ou le méthotrexate

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Voici les médicaments susceptibles d'interagir avec Pipéracilline et Tazobactam pour injection :

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

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Pipéracilline et Tazobactam pour injection sera administré par votre médecin.

Posologie habituelle :

La posologie habituelle de Pipéracilline et Tazobactam pour injection chez l'adulte est de 12 g-1,5 g/jour, administrés par voie intraveineuse à la dose de 3 g-0,375 g toutes les 6 heures, par un professionnel de la santé.

Surdose :

Des cas de surdose de Pipéracilline et Tazobactam pour injection ont été signalés après la commercialisation du produit. La majorité des réactions éprouvées dans ces cas, y compris les nausées, les vomissements et la diarrhée, ont également été signalés aux posologies habituelles

recommandées. Vous pourriez éprouver une excitabilité neuromusculaire (sensibilité accrue des muscles et des nerfs) ou souffrir de convulsions si des doses intraveineuses supérieures à celles qui sont recommandées sont administrées (particulièrement si vous souffrez d'insuffisance rénale).

En cas de surdosage, veuillez communiquer immédiatement avec un professionnel de la santé, les services d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'éprouvez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Pipéracilline et Tazobactam pour injection est souvent administré par un médecin. Si vous pensez qu'une dose a été oubliée, parlez-en à votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES ET MARCHE À SUIVRE

Comme tous les médicaments, Pipéracilline et Tazobactam pour injection peut avoir des effets secondaires. Voici les effets secondaires les plus fréquents :

- Nausées ou indigestion
- Vomissements
- Diarrhée ou constipation
- Éruptions cutanées, démangeaisons et rougeur de la peau
- Réactions allergiques comme l'urticaire
- Une nouvelle infection causée par une bactérie résistante à Pipéracilline et Tazobactam pour injection (surinfection)
- Troubles du sommeil
- Maux de tête, étourdissements ou sensation de tête légère
- Anxiété, transpirations, agitation
- Essoufflement
- Douleur à la poitrine
- Maux de ventre ou gonflement de l'abdomen
- Fièvre
- Douleur

De graves réactions de la peau sont survenues chez des patients qui prenaient la pipéracilline et le tazobactam en traitement combiné. Si votre peau se met à peler ou si vous avez des cloques ou une éruption cutanée grave, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Si vous avez une diarrhée grave et persistante, persistent et que vos selles sont liquides ou sanglantes, accompagnées ou non de fièvre et de douleurs abdominales, il se peut que vous soyez atteint d'une colite à *Clostridium difficile* (une maladie inflammatoire de l'intestin). Si cela se produit, cessez de prendre Pipéracilline et Tazobactam pour injection et communiquez immédiatement avec votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MARCHE À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacie
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Douleur à la poitrine		✓	
	Diarrhée			✓
Peu fréquent	Confusion		✓	
	Convulsions		✓	
	Hallucinations		✓	
	Jaunisse (jaunissement de la peau ou des yeux)		✓	
Rare	Réactions allergiques : serrement de la poitrine, étourdissements, sensation d'être sur le point de s'évanouir, urticaire, démangeaisons, essoufflement, éruption cutanée, gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la langue, respiration difficile, respiration sifflante.		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous ressentez un effet inattendu lors de la prise de Pipéracilline et Tazobactam pour injection, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

Vous pouvez contribuer à améliorer l'utilisation sécuritaire des produits de santé destinés à la population canadienne en déclarant les effets indésirables graves ou inattendus auprès de Santé Canada. Votre déclaration pourrait servir à déceler de nouveaux effets indésirables et à modifier l'information relative à l'innocuité du produit :

Vous pouvez soumettre une déclaration de trois façons :

- **En ligne : MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>)**
- **Par téléphone : 1-866-234-2345 (sans frais)**
- **En remplissant un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et en le faire acheminer :**
 - **Par télécopieur, sans frais : 1-866-678-6789, ou**
 - **Par la poste : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9**
- **Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur sont disponibles sur le site Web de MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).**

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge de vos effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR PLUS DE RENSEIGNEMENTS

On peut trouver le présent document ainsi que la version intégrale de la monographie du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.sterimaxinc.com>

ou en communiquant avec le promoteur, SteriMax Inc.,
au 1-800-881-3550

Ce feuillet a été préparé par :
SteriMax Inc.
2770 Portland Drive
Oakville (Ontario)
L6H 6R4

Dernière révision : Le 13 mars 2015