

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Piperacilline/Tazobactam Viatris 2 g/250 mg poudre pour solution pour perfusion
Piperacilline/Tazobactam Viatris 4 g/500 mg poudre pour solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de Piperacilline/Tazobactam Viatris 2 g/250 mg contient l'équivalent de 2 g de pipéracilline (sous forme de sel de sodium) et l'équivalent de 0,25 g de tazobactam (sous forme de sel de sodium).

Chaque flacon de Piperacilline/Tazobactam Viatris 4 g/500 mg contient l'équivalent de 4 g de pipéracilline (sous forme de sel de sodium) et l'équivalent de 0,5 g de tazobactam (sous forme de sel de sodium).

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque flacon de Piperacilline/Tazobactam Viatris 2 g/250 mg contient 103,3 mg de sodium.

Chaque flacon de Piperacilline/Tazobactam Viatris 4 g/500 mg contient 206,6 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour perfusion.
Poudre blanche à blanc cassé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Piperacilline/tazobactam est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les adultes et les enfants de plus de 2 ans (voir rubriques 4.2 et 5.1) :

Adultes et adolescents

- Pneumonies sévères y compris pneumonies acquises à l'hôpital et sous ventilation mécanique
- Infections urinaires compliquées (y compris pyélonéphrites)
- Infections intra-abdominales compliquées
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous (y compris infections du pied chez les patients diabétiques)

Traitement des patients présentant une bactériémie associée à l'une des infections listées ci-dessus ou susceptible de l'être.

Piperacilline/tazobactam peut être utilisé dans la prise en charge des patients neutropéniques avec fièvre susceptible d'être liée à une infection bactérienne.

Remarque : l'utilisation en cas de bactériémie due à *E. coli* et *K. pneumoniae* (résistants à la ceftriaxone) produisant des bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) n'est pas recommandée chez les patients adultes, voir rubrique 5.1.

Enfants âgés de 2 à 12 ans

- Infections intra-abdominales compliquées

Piperacilline/tazobactam peut être utilisé dans la prise en charge des enfants neutropéniques avec fièvre susceptible d'être liée à une infection bactérienne.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose et la fréquence d'administration de piperacilline/tazobactam dépendent de la sévérité et du site de l'infection et des agents pathogènes attendus.

Patients adultes et adolescents

Infections

La dose habituelle est de 4 g de pipéracilline / 0,5 g de tazobactam donnée toutes les 8 heures. Pour les pneumonies nosocomiales et les infections bactériennes chez les patients neutropéniques, la dose recommandée est de 4 g de pipéracilline / 0,5 g de tazobactam administrée toutes les 6 heures. Cette posologie peut aussi être utilisée pour traiter des patients avec d'autres infections indiquées quand elles sont particulièrement sévères.

Le tableau suivant résume la fréquence d'administration du traitement et la dose recommandée pour les patients adultes et adolescents par indication ou affection :

Fréquence d'administration du traitement	Piperacilline/tazobactam 4 g/0,5 g
Toutes les 6 heures	Pneumonies sévères
	Adultes neutropéniques avec fièvre susceptible d'être liée à une infection bactérienne
Toutes les 8 heures	Infections urinaires compliquées (y compris pyélonéphrites)
	Infections intra-abdominales compliquées
	Infections de la peau et des tissus mous (y compris infections du pied chez les patients diabétiques)

Insuffisance rénale

La dose intraveineuse doit être ajustée comme suit en fonction du degré réel d'insuffisance rénale (chaque patient doit être surveillé attentivement pour des signes de toxicité du produit, la dose du médicament et l'intervalle d'administration doivent être ajustés en conséquence) :

Clairance de la créatinine (ml/min)	Piperacilline/tazobactam (dose recommandée)
> 40	Pas d'ajustement de dose nécessaire
20-40	Dose maximum suggérée : 4 g / 0,5 g toutes les 8 heures
< 20	Dose maximum suggérée : 4 g / 0,5 g toutes les 12 heures

Pour les patients hémodialysés, une dose supplémentaire de pipéracilline / tazobactam 2 g / 0,25 g doit être administrée après chaque séance de dialyse, car l'hémodialyse élimine 30% à 50% de la pipéracilline en 4 heures.

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Sujets âgés

Aucune adaptation de la dose n'est requise pour les personnes âgées avec une fonction rénale normale ou des valeurs de clairance de la créatinine au-dessus de 40 ml/min.

Population pédiatrique (2-12 ans)

Infections

Le tableau suivant résume la fréquence d'administration du traitement et la dose en fonction du poids par indication ou affection pour les enfants âgés de 2 à 12 ans :

Dose en fonction du poids et fréquence d'administration du traitement	Indication / affection
80 mg pipéracilline / 10 mg tazobactam par kg / toutes les 6 heures	Enfants neutropéniques avec fièvre susceptible d'être liée à des infections bactériennes*
100 mg pipéracilline / 12,5 mg tazobactam par kg / toutes les 8 heures	Infections intra-abdominales compliquées*

* Ne doit pas dépasser le maximum de 4 g / 0,5 g par dose en 30 minutes.

Insuffisance rénale

La dose intraveineuse doit être ajustée comme suit en fonction du degré réel d'insuffisance rénale (chaque patient doit être surveillé attentivement pour des signes de toxicité du produit, la dose du médicament et l'intervalle doivent être ajustés en conséquence) :

Clairance de la créatinine (ml/min)	Piperacilline/tazobactam (dose recommandée)
> 50	Pas d'ajustement de dose nécessaire.
≤ 50	70 mg pipéracilline / 8,75 mg tazobactam / kg toutes les 8 heures.

Pour les enfants hémodialysés, une dose supplémentaire de 40 mg pipéracilline / 5 mg tazobactam / kg doit être administrée après chaque séance de dialyse.

Utilisation chez l'enfant âgé de moins de 2 ans

La sécurité et l'efficacité de piperacilline/tazobactam chez l'enfant âgé de 0 à 2 ans n'ont pas été établies.

Aucune donnée d'études cliniques contrôlées n'est disponible.

Durée de traitement

La durée habituelle du traitement pour la plupart des indications se situe entre 5 et 14 jours. Cependant la durée du traitement doit être guidée par la sévérité de l'infection, les agents pathogènes et l'évolution clinique et bactériologique du patient.

Mode d'administration

Piperacilline/tazobactam 2 g/0,25 g est administré par perfusion intraveineuse (pendant 30 minutes).

Piperacilline/tazobactam 4 g/0,5 g est administré par perfusion intraveineuse (pendant 30 minutes).

Pour les instructions concernant la reconstitution et dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à tout autre agent antibactérien de la classe des pénicillines.

Antécédents de réaction allergique aiguë sévère à toute autre bêta-lactamine (par ex. céphalosporines, monobactames ou carbapénèmes).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La sélection de piperacilline / tazobactam pour traiter un patient individuel doit prendre en compte la pertinence de l'utilisation d'une pénicilline semi-synthétique à large spectre sur la base de facteurs tels que la sévérité de l'infection et la prévalence de la résistance à d'autres agents antibactériens appropriés.

Avant de débiter un traitement avec piperacilline / tazobactam, un interrogatoire minutieux doit être mené pour rechercher des réactions antérieures d'hypersensibilité aux pénicillines, à d'autres bêta-lactamines (par ex. céphalosporines, monobactames ou carbapénèmes) et d'autres allergènes. Des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales (anaphylactiques/anaphylactoïdes [y compris choc]) ont été rapportées chez des patients recevant un traitement avec des pénicillines, y compris piperacilline / tazobactam. Ces réactions se produisent plus vraisemblablement chez les personnes ayant un antécédent de sensibilité à de multiples allergènes. Des réactions graves d'hypersensibilité nécessitent l'arrêt de l'antibiotique, et peuvent nécessiter l'administration d'épinéphrine et d'autres mesures d'urgence.

Le traitement par piperacilline / tazobactam peut provoquer de graves réactions indésirables cutanées, telles qu'un syndrome de Stevens-Johnson, une nécrolyse épidermique toxique, un syndrome DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) et une pustulose exanthématique aiguë généralisée (voir rubrique 4.8). Si le patient développe une éruption

cutanée, il doit être mis sous surveillance étroite et le traitement par pipéracilline / tazobactam doit être interrompu en cas de progression des lésions.

Des colites pseudomembraneuses induites par les antibiotiques peuvent se manifester par une diarrhée sévère, persistante, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. La survenue de symptômes de colites pseudo-membraneuses peut se produire pendant ou après le traitement antibactérien. Dans ces cas pipéracilline / tazobactam doit être arrêté.

Le traitement avec pipéracilline / tazobactam peut conduire à l'émergence d'organismes résistants, pouvant être à l'origine de surinfections.

Des saignements se sont produits chez des patients recevant des bêta-lactamines. Ces réactions ont parfois été associées avec des anomalies des tests de la coagulation, tels que le temps de coagulation, agrégation plaquettaire et le temps de prothrombine, et se produisent plus vraisemblablement chez les patients avec une insuffisance rénale. Si des saignements se produisent, l'antibiotique doit être arrêté et un traitement approprié mis en place.

Une leucopénie et une neutropénie peuvent apparaître, particulièrement lors de traitements prolongés ; par conséquent, une évaluation périodique de la fonction hématopoïétique doit être effectuée.

Comme avec un traitement avec les autres pénicillines, des complications neurologiques sous la forme de convulsions peuvent se produire quand des doses élevées sont administrées, particulièrement chez les patients avec une fonction rénale insuffisante.

Une hypokaliémie peut apparaître chez les patients avec une kaliémie basse ou ceux recevant simultanément des médicaments hypokaliémisants ; des déterminations périodiques des électrolytes peuvent être recommandées chez de tels patients.

Insuffisance rénale

A cause de sa néphrotoxicité potentielle (voir rubrique 4.8), l'association pipéracilline / tazobactam doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant une insuffisance rénale et les patients hémodialysés. Les doses intraveineuses et les intervalles d'administration doivent être ajustés en fonction du degré d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).

Dans une analyse secondaire utilisant les données d'un vaste essai multicentrique, contrôlé et randomisé, lors duquel le débit de filtration glomérulaire (DFG) était étudié après l'administration d'antibiotiques fréquemment utilisés chez des patients très gravement malades, l'utilisation de pipéracilline / tazobactam était associée avec une moindre amélioration du taux du DFG réversible par rapport à d'autres antibiotiques. Le résultat de l'analyse secondaire était que l'association pipéracilline / tazobactam était la cause d'une récupération rénale différée chez ces patients.

L'utilisation simultanée de l'association pipéracilline/tazobactam et de vancomycine peut être associée à une augmentation de l'incidence des lésions rénales aiguës (voir rubrique 4.5).

Lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH)

Des cas de LHH ont été rapportés chez des patients traités par pipéracilline/tazobactam, souvent après un traitement de plus de 10 jours. La LHH est un syndrome potentiellement

mortel consistant en une activation immunitaire pathologique caractérisée par les signes cliniques et les symptômes d'une inflammation systémique excessive (p. ex. fièvre, hépatosplénomégalie, hypertriglycémie, hypofibrinogénémie, hyperferritinémie, cytopénies et hémophagocytose). Les patients développant des manifestations précoces d'une activation immunitaire pathologique doivent être immédiatement examinés. Si le diagnostic de LHH est établi, le traitement par pipéracilline/tazobactam doit être interrompu.

Excipients

Ce médicament contient 103,3 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 5,2 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Ce médicament contient 206,6 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 10,3 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Myorelaxants non dépolarisants

La pipéracilline utilisée de façon simultanée avec le vécuronium a été impliquée dans la prolongation du bloc neuromusculaire du vécuronium. En raison de leur mécanisme d'action similaire, il est attendu que le bloc neuromusculaire par l'un des myorelaxants non dépolarisants pourra être allongé en présence de pipéracilline.

Anticoagulants

Lors d'une administration simultanée d'héparine, les anticoagulants oraux et les autres substances qui peuvent modifier la coagulation sanguine, y compris la fonction plaquettaire, des tests de coagulation appropriés doivent être effectués plus fréquemment et surveillés régulièrement.

Méthotrexate

La pipéracilline peut réduire l'excrétion du méthotrexate ; par conséquent, les taux sériques de méthotrexate doivent être surveillés chez les patients pour éviter une toxicité du produit.

Probénécide

Comme avec les autres pénicillines, l'administration simultanée de probénécide et de pipéracilline / tazobactam induit une demi-vie plus longue et une clairance rénale plus basse à la fois pour la pipéracilline et le tazobactam ; cependant, le pic des concentrations plasmatiques pour chacune des substances n'est pas modifié.

Aminoglycosides

La pipéracilline, seule ou en association avec le tazobactam, n'a pas modifié significativement les paramètres pharmacocinétiques de la tobramycine chez les sujets avec une fonction rénale normale ou avec une insuffisance rénale légère ou modérée. Les paramètres pharmacocinétiques de la pipéracilline, du tazobactam, et du métabolite M1 n'étaient pas non plus significativement modifiés par l'administration de tobramycine.

L'inactivation de la tobramycine et de la gentamicine par la pipéracilline a été démontrée chez des patients ayant une insuffisance rénale sévère.

Pour plus d'informations relatives à l'administration de pipéracilline / tazobactam avec les aminoglycosides, veuillez-vous reporter aux rubriques 6.2 et 6.6.

Vancomycine

Des études ont montré une incidence accrue d'insuffisance rénales aiguë chez les sujets auxquels étaient administrés simultanément pipéracilline / tazobactam et vancomycine par rapport à ceux recevant de la vancomycine seule (voir section 4.4). Certaines de ces études ont rapporté que l'interaction dépend de la dose de vancomycine.

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été constatée entre pipéracilline / tazobactam et vancomycine.

Effets sur les tests de laboratoire

Les méthodes non-enzymatiques de mesure du glucose urinaire peuvent conduire à des résultats faussement positifs, comme avec les autres pénicillines. Par conséquent, des tests de détection enzymatique du glucose urinaire sont nécessaires sous traitement par pipéracilline / tazobactam.

Un certain nombre de méthodes de détection chimique de la protéinurie peut donner des résultats faussement positifs. La détection des protéines avec les bandelettes urinaires n'est pas modifiée.

Le test de Coombs direct peut être positif.

Les tests *Platelia Aspergillus* EIA des Laboratoires Bio Rad peuvent donner des résultats faussement positifs chez les patients recevant pipéracilline / tazobactam. Des réactions croisées avec des polysaccharides et des polyfuranoses d'origine non-aspergillaire ont été rapportées avec le test *Platelia Aspergillus* EIA des Laboratoires Bio Rad.

Les résultats positifs pour les tests listés ci-dessus chez les patients recevant pipéracilline / tazobactam doivent être confirmés par d'autres méthodes de diagnostic.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas ou peu de données sur l'utilisation de pipéracilline / tazobactam chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur le développement mais aucune preuve de tératogénicité à des doses toxiques pour la mère (voir rubrique 5.3).

La pipéracilline et le tazobactam traversent le placenta. Pipéracilline / tazobactam doit être utilisé pendant la grossesse uniquement si clairement indiqué, c'est à dire uniquement si le bénéfice attendu est supérieur aux risques éventuels pour la femme enceinte et le fœtus.

Allaitement

La pipéracilline est excrétée dans le lait maternel en faibles concentrations ; les concentrations de tazobactam n'ont pas été étudiées dans le lait maternel. Les femmes qui allaitent doivent être traitées uniquement si le bénéfice attendu est supérieur aux risques éventuels pour la femme et l'enfant.

Fertilité

Une étude sur la fécondité chez le rat n'a pas montré d'effet sur la fécondité et l'accouplement après administration intra-péritonéale de tazobactam ou de l'association pipéracilline / tazobactam (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude n'a été effectuée concernant les effets sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Le plus fréquent des effets indésirables rapportés est la diarrhée (affectant 1 patient sur 10).

Parmi les effets indésirables les plus graves, la colite pseudomembraneuse et la nécrolyse épidermique toxique affectent de 1 à 10 patients sur 10 000). Il n'est pas possible d'estimer les fréquences de la pancytopénie, du choc anaphylactique et du syndrome de Stevens-Johnson sur la base des données disponibles.

Dans le tableau suivant, les événements indésirables sont listés par classe de système d'organes et selon la terminologie MedDRA (terme préférentiel). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10000, < 1/1000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations		Infection à candida*		Colite pseudo-membraneuse	
Affections hématologiques et du système lymphatique		Thrombocytopénie, anémie*	Leucopénie	Agranulocytose	Pancytopénie*, neutropénie, anémie hémolytique*, thrombocytose*, éosinophilie*
Affections du système immunitaire					Choc anaphylactoïde*, choc anaphylactique*, réaction anaphylactoïde*, réaction anaphylactique*, hypersensibilité*
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Hypokaliémie		
Affections psychiatriques		Insomnie			Délire*
Affections du système nerveux		Céphalées	Convulsions*		

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10000, < 1/1000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections vasculaires			Hypotension, phlébite, thrombophlébite, rougeur		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Épistaxis	Poumon éosinophile
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Douleur abdominale, vomissements, constipation, nausées, dyspepsie		Stomatite	
Affections hépatobiliaires					Hépatite*, jaunisse,
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash, prurit	Erythème polymorphe*, urticaire, rash maculopapuleux*	Nécrolyse épidermique toxique*	Syndrome de Stevens-Johnson*, dermatite exfoliative, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)*, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)*, dermatite bulleuse, purpura
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Arthralgie, myalgie		
Affections du rein et des voies urinaires					Insuffisance rénale, néphrite tubulo-interstitielle*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Pyrexie, réaction au point d'injection	Frissons		

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10000, < 1/1000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Investigations		Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, hypoprotéinémie, hypoalbuminémie, test de Coombs direct positif, augmentation de la créatininémie, augmentation des phosphatases alcalines, augmentation de l'urémie, allongement du temps de thromboplastine partielle activée	Hypoglycémie, augmentation de la bilirubinémie, allongement du temps de prothrombine		Allongement du temps de saignement, augmentation de la gamma-glutamyl-transférase

*El identifié après la mise sur le marché

Le traitement par pipéracilline a été associé à une augmentation de l'incidence de la fièvre et des rashes chez les patients atteints de mucoviscidose.

Effets de la classe des antibiotiques bêta-lactamines

Les antibiotiques de la classe des bêta-lactamines, incluant la pipéracilline/tazobactam, peuvent conduire à des manifestations d'encéphalopathie et des convulsions (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

Des cas de surdosage de pipéracilline / tazobactam ont été rapportés après la mise sur le marché. La majorité de ces événements incluant des nausées, des vomissements et une diarrhée ont également été rapportés à la posologie recommandée habituelle. Les patients peuvent souffrir d'une excitabilité neuromusculaire ou de convulsions si des doses supérieures

à celles recommandées sont administrées par voie intraveineuse (particulièrement en présence d'une insuffisance rénale).

Prise en charge

En cas de surdosage, le traitement par pipéracilline / tazobactam doit être arrêté. Il n'existe pas d'antidote spécifique.

Le traitement doit être un traitement de soutien et symptomatique selon l'état clinique du patient.

Les concentrations sériques excessives de pipéracilline ou de tazobactam seront réduites par hémodialyse (voir rubrique 4.4).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique, Associations de pénicillines – inhibiteurs de bêta-lactamase inclus ; Code ATC : J01C R05

Mécanisme d'action

La pipéracilline, pénicilline semisynthétique à large spectre exerce une activité bactéricide par inhibition à la fois de la synthèse du septum et de la paroi cellulaire.

Le tazobactam, une bêta-lactamine structurellement liée aux pénicillines, est un inhibiteur de nombreuses bêta-lactamases, qui entraîne fréquemment une résistance aux pénicillines et aux céphalosporines mais il n'inhibe pas les enzymes AmpC ou les metallo-bêta-lactamases. Le tazobactam potentialise le spectre antibiotique de la pipéracilline pour y inclure de nombreuses bactéries productrices de bêta-lactamases qui ont acquis une résistance à la pipéracilline seule.

Relations pharmacocinétique / pharmacodynamique

Le temps au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (T>CMI) est considéré comme le déterminant pharmacodynamique majeur de l'efficacité pour la pipéracilline.

Mécanisme de résistance

Les deux principaux mécanismes de résistance à la pipéracilline / tazobactam sont :

- Inactivation du composant pipéracilline par ces bêta-lactamases qui ne sont pas inhibées par le tazobactam : bêta-lactamases dans la classe moléculaire B, C et D.
- Altération des protéines de liaison à la pénicilline (PBPs), qui se traduisent par la réduction de l'affinité de la pipéracilline pour la cible moléculaire dans la bactérie.

De plus, des altérations dans la perméabilité de la membrane bactérienne, tout comme l'expression des pompes à efflux multi-drogues, peuvent entraîner ou contribuer à la résistance bactérienne à pipéracilline / tazobactam, particulièrement chez les bactéries à Gram négatif.

Seuils des tests de sensibilité

Les critères d'interprétation des concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour les tests de sensibilité ont été établis par le Comité européen pour les tests de sensibilité aux antimicrobiens (EUCAST) pour la pipéracilline / tazobactam et sont énumérés ci-dessous :

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Sensibilité

La prévalence de la résistance acquise peut varier géographiquement et avec le temps pour certaines espèces ; il est donc utile de disposer d'information sur la prévalence de la résistance locale, particulièrement pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Classification des espèces relevantes sur base de la sensibilité à piperacilline / tazobactam
ESPECES HABITUELLEMENT SENSIBLES
<u>Micro-organismes aérobies à Gram-positif</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (isolats sensibles à l'ampicilline ou à la pénicilline uniquement) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (isolats sensibles à la méthicilline uniquement) Espèces de <i>Staphylococcus</i> , coagulase négative (isolats sensibles à la méthicilline uniquement) <i>Streptococcus agalactiae</i> (streptocoques du groupe B) [†] <i>Streptococcus pyogenes</i> (streptocoques du groupe A) [†]
<u>Micro-organismes aérobies à Gram-négatif</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Micro-organismes anaérobies à Gram-positif</u> Espèces de <i>Clostridium</i> Espèces d' <i>Eubacterium</i> Cocci anaérobies à Gram positif ^{††}
<u>Micro-organismes anaérobies à Gram-négatif</u> Groupe des <i>Bacteroides fragilis</i> Espèces de <i>Fusobacterium</i> Espèces de <i>Porphyromonas</i> Espèces de <i>Prevotella</i>
ESPECES POUR LESQUELLES UNE RESISTANCE ACQUISE POURRAIT POSER UN PROBLEME
<u>Micro-organismes aérobies à Gram-positif</u> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> [†] <i>Streptococcus du groupe viridans</i> [†]

Micro-organismes aérobies à Gram-négatif

Acinetobacter baumannii

Citrobacter freundii

Espèces d'*Enterobacter*

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Espèces de *Providencia*

Pseudomonas aeruginosa

Espèces de *Serratia*

ESPECES NATURELLEMENT RESISTANTES

Micro-organismes aérobies à Gram-positif

Corynebacterium jeikeium

Micro-organismes aérobies à Gram-négatif

Burkholderia cepacia

Espèces de *Legionella*

Ochrobactrum anthropi

Stenotrophomonas maltophilia

Autres micro-organismes

Chlamydophila pneumoniae

Mycoplasma pneumoniae

† Les streptocoques ne sont pas des bactéries productrices de β -lactamases ; la résistance de ces organismes est due à des altérations des protéines de liaison à la pénicilline (PBPs) et, par conséquent, les isolats sensibles sont sensibles à la pipéracilline seule. La résistance à la pénicilline n'a pas été signalée chez *S. pyogenes*.

†† Y compris *Anaerococcus*, *Finnegoldia*, *Parvimonas*, *Peptoniphilus* et *Peptostreptococcus* spp

Essai Merino (Septicémies dues à des organismes producteurs de BLSE)

Au cours d'un essai clinique randomisé, prospectif, de non-infériorité, en groupes parallèles, publié, le traitement définitif (c'est-à-dire basé sur une sensibilité confirmée *in vitro*) par pipéracilline/tazobactam, comparé au méropénème, n'a pas montré une mortalité à 30 jours non inférieure chez les patients adultes présentant des septicémies dues à *E. coli* ou *K. pneumoniae* résistants à la ceftriaxone.

Au total, 23 des 187 patients (12,3 %) randomisés pour recevoir la pipéracilline/tazobactam ont atteint l'objectif principal sur la mortalité à 30 jours contre 7 des 191 patients (3,7 %) randomisés pour recevoir le méropénème (différence de risque, 8,6 % [IC unilatéral à 97,5 % - ∞ à 14,5 %] ; $P = 0,90$ pour la non-infériorité). La différence n'a pas atteint la marge de non-infériorité de 5 %.

Les effets étaient cohérents dans une analyse de la population per protocole, 18 des 170 patients (10,6 %) ayant atteint l'objectif principal dans le groupe pipéracilline/tazobactam contre 7 des 186 patients (3,8 %) dans le groupe méropénème (différence de risque, 6,8 % [IC unilatéral à 97,5 %, - ∞ à 12,8 %] ; $P = 0,76$ pour la non-infériorité).

La résolution clinique et microbiologique (objectifs secondaires) à J4 est survenue chez 121 des 177 patients (68,4 %) du groupe pipéracilline/tazobactam contre 138 des 185 patients (74,6 %) randomisés pour recevoir le méropénème (différence de risque, 6,2 % [IC à 95 % - 15,5 à 3,1 %] ; $P = 0,19$). Pour les objectifs secondaires, les tests statistiques étaient bilatéraux, avec une valeur de $P < 0,05$ considérée comme significative.

Au cours de cet essai, une différence en termes de mortalité a été constatée entre les groupes à l'étude. Il a été supposé que les décès survenus dans le groupe pipéracilline/tazobactam étaient liés à des maladies sous-jacentes plutôt qu'à l'infection concomitante.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les concentrations maximales de la pipéracilline et du tazobactam après une administration de 4 g / 0,5 g pendant 30 minutes par perfusion intraveineuse sont respectivement de 298 µg/ml et de 34 µg/ml.

Distribution

La pipéracilline et le tazobactam sont approximativement liés à 30% aux protéines plasmatiques. La liaison aux protéines de la pipéracilline ou du tazobactam n'est pas modifiée par la présence de l'autre composant. La liaison du métabolite du tazobactam aux protéines est négligeable.

Pipéracilline / tazobactam est largement distribué dans les tissus et les liquides biologiques y compris muqueuse intestinale, vésicule biliaire, poumon, bile, et os. Les concentrations tissulaires moyennes sont généralement 50 à 100% celles du plasma. La distribution dans le liquide céphalo-rachidien est faible chez les sujets sans inflammation méningée, comme avec les autres pénicillines.

Biotransformation

La pipéracilline est métabolisée en un métabolite déséthyl ayant une activité microbiologique mineure. Le tazobactam est métabolisé en un seul métabolite qui a été considéré comme microbiologiquement inactif.

Élimination

La pipéracilline et le tazobactam sont éliminés via le rein par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.

La pipéracilline est rapidement excrétée sous forme inchangée, avec 68% de la dose administrée retrouvée dans les urines. Le tazobactam et ses métabolites sont principalement éliminés par excrétion rénale, avec 80% de la dose administrée retrouvée sous forme inchangée et le reste sous forme de métabolite unique. La pipéracilline, le tazobactam, et la déséthyl pipéracilline sont aussi sécrétés dans la bile.

Après une dose unique ou répétée de pipéracilline / tazobactam à des sujets sains, la demi-vie plasmatique de la pipéracilline et du tazobactam varie de 0,7 à 1,2 heure et n'est pas modifiée par la dose ou la durée de la perfusion.

Les demi-vies d'élimination à la fois de la pipéracilline et du tazobactam augmentent avec la diminution de la clairance rénale.

Il n'y a pas de modifications significatives de la pharmacocinétique de la pipéracilline à cause du tazobactam. La pipéracilline semble diminuer légèrement la clairance du tazobactam.

Populations particulières

La demi-vie de la pipéracilline et du tazobactam augmente approximativement respectivement de 25% et 18%, chez les patients avec une cirrhose hépatique par rapport aux sujets sains.

La demi-vie de la pipéracilline et du tazobactam augmente avec la diminution de la clairance de la créatinine. L'augmentation de la demi-vie est respectivement pour la pipéracilline et le tazobactam de deux fois et de quatre fois pour une clairance de la créatinine en dessous de 20 ml/min par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale.

L'hémodialyse élimine 30 à 50% de pipéracilline / tazobactam, avec une élimination supplémentaire de la dose de tazobactam de 5% sous forme de métabolite. La dialyse péritonéale élimine approximativement respectivement 6% et 21% des doses de pipéracilline et de tazobactam, avec une élimination maximale de la dose de tazobactam de 18% sous forme de métabolite.

Population pédiatrique

Dans une analyse pharmacocinétique de la population, la clairance estimée pour des patients de 9 mois à 12 ans était comparable à celle des adultes, avec une moyenne (écart type) de la population de 5,64 (0,34) ml/min/kg. La clairance estimée de la pipéracilline est 80% de cette valeur pour les enfants âgés de 2 à 9 mois. Le volume de distribution de la pipéracilline pour la population moyenne (écart type) est de 0,243 (0,011) l/kg et indépendant de l'âge.

Sujets âgés

Les demi-vies moyennes pour la pipéracilline et le tazobactam étaient respectivement 32% et 55% plus longues, chez les sujets âgés par rapport aux sujets jeunes. Cette différence peut être due aux changements liés à l'âge de la clairance de la créatinine.

Groupe ethnique

Aucune différence dans la pharmacocinétique de la pipéracilline ou du tazobactam n'a été observée entre des volontaires sains d'origine asiatique (n=9) et caucasienne (n=9) qui ont reçu des doses uniques de 4 g / 0,5 g.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicité en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucune étude de cancérogenèse n'a porté sur le pipéracilline / tazobactam.

Une étude sur la fécondité et la reproduction générale chez le rat utilisant une administration intrapéritonéale de tazobactam ou l'association pipéracilline / tazobactam a mis en évidence une diminution de la taille des portées et une augmentation chez les foetus du retard d'ossification et des malformations des côtes lors d'une intoxication maternelle. La fécondité de la génération F1 et le développement embryonnaire de la génération F2 n'étaient pas altérés.

Les études de tératogenèse avec administration intraveineuse de tazobactam ou de l'association pipéracilline / tazobactam chez la souris et le rat ont montré une légère réduction du poids des foetus de rat à des doses toxiques pour la mère mais n'ont pas montré d'effet tératogène.

Le développement péri/postnatal est altéré (réduction des poids foetaux, augmentation de la mortalité des petits, augmentation des mort-nés) lors d'une intoxication maternelle après administration intrapéritonéale de tazobactam ou de l'association piperacilline / tazobactam chez le rat.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Aucun

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés sous la rubrique 6.6.

Chaque fois que piperacilline/tazobactam est utilisé simultanément avec un autre antibiotique (par ex. aminoglycosides), les substances doivent être administrées séparément. Le mélange des bêta-lactamines avec un aminoglycoside *in vitro* peut entraîner une inactivation importante de l'aminoglycoside.

Piperacilline/tazobactam ne doit pas être mélangée avec d'autres substances dans une seringue ou un flacon de perfusion, car les conditions de compatibilité n'ont pas été établies.

Quel que soit l'autre médicament, Piperacilline/Tazobactam Viatris doit être administrée à l'aide d'un set de perfusion distinct, à moins que la compatibilité ait été prouvée.

Étant donné son instabilité chimique, Piperacilline/Tazobactam Viatris ne doit pas être utilisée dans des solutions contenant du bicarbonate de sodium.

La solution Ringer Lactate (Hartmann) n'est pas compatible avec Piperacilline/Tazobactam Viatris.

Piperacilline/Tazobactam Viatris ne doit pas être ajoutée à des produits dérivés du sang ou à des hydrolysats d'albumine.

6.3 Durée de conservation

Flacons avant ouverture :

30 mois.

Après la reconstitution/dilution :

Afin de réduire le risque de contamination microbienne, piperacilline/tazobactam doit être utilisé immédiatement. Si le médicament n'est pas utilisé immédiatement, la durée de conservation et les conditions préalables à l'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur.

Toute solution non utilisée doit être éliminée.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Pour les conditions après reconstitution et dilution du médicament, veuillez-vous référer à la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Piperacilline/Tazobactam Viatriis 2 g/250 mg : Flacon(s) de verre incolore(s) (type II) d'une contenance de 10 ml ou 50 ml, muni(s) d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyle (type I), scellé(s) par une capsule flip-off en aluminium et contenu(s) dans des boîtes de 1, 5, 10 ou 12 flacons.

Piperacilline/Tazobactam Viatriis 4 g/500 mg : Flacon(s) de verre incolore(s) (type II) d'une contenance de 50 ml, muni(s) d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyle (type I), scellé(s) par une capsule flip-off en aluminium et contenu(s) dans des boîtes de 1, 5, 10 ou 12 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La reconstitution et la dilution doivent se faire dans des conditions aseptiques. La solution doit être inspectée quant à la présence de particules et d'une coloration avant l'administration et ne peut être utilisée que si elle est claire et exempte de particules.

Utilisation intraveineuse

Les étapes de reconstitution et de dilution sont décrites ci-après.

1) Étape de reconstitution

Chaque flacon de Piperacilline/Tazobactam Viatriis doit être reconstitué en y ajoutant l'une des solutions suivantes :

- Eau stérile pour injection
- Solution pour injection de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/ml)
- Glucose 5 %

Ajoutez le volume de solution indiqué dans le tableau ci-dessous dans chaque flacon.

Contenu du flacon	Volume de solution à ajouter au flacon
2 g / 0,25 g (2 g de pipéracilline et 0,25 g de tazobactam)	10 ml
4 g / 0,50 g (4 g de pipéracilline et 0,5 g de tazobactam)	20 ml

Agitez vigoureusement pendant 1 à 2 minutes ou jusqu'à dissolution complète.

2) Étape de dilution

Les solutions reconstituées doivent être prélevées du flacon à l'aide d'une seringue. S'il est reconstitué suivant les instructions, le contenu du flacon prélevé à l'aide d'une seringue produira la quantité de pipéracilline et de tazobactam mentionnée sur l'étiquette.

Les solutions reconstituées peuvent ensuite être diluées au volume souhaité (p. ex. 50 ml à 150 ml) en ajoutant le volume prélevé à l'une des solutions suivantes :

- Eau stérile pour injection volume maximum recommandé par dose : 50 ml
- Solution pour injection de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/ml)
- Glucose 5 %

Agitez vigoureusement jusqu'à dissolution complète.

Administration avec des aminoglycosides

En raison de l'inactivation *in vitro* de l'aminoglycoside par les antibiotiques bêta-lactamines, la pipéracilline/le tazobactam et l'aminoglycoside doivent être administrés séparément. La pipéracilline/le tazobactam et l'aminoglycoside doivent être reconstitués et dilués séparément lorsqu'un traitement concomitant avec des aminoglycosides est indiqué.

Piperacilline/Tazobactam Viatriis doit être administré à l'aide d'un set de perfusion, isolément de tous les autres médicaments.

Voir rubrique 6.2 pour les incompatibilités.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur sur le plan local.

Destiné exclusivement à un usage unique. Jetez toute solution inutilisée.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Viatriis GX
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Piperacilline/Tazobactam Viatriis 2 g/250 mg: BE347864
Piperacilline/Tazobactam Viatriis 4 g/500 mg: BE347873

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21/09/2009
Date de dernier renouvellement : 17/02/2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

09/2024

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé.