

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Piperacilline/Tazobactam Fresenius Kabi 2 g / 0,25 g poudre pour solution pour perfusion
Piperacilline/Tazobactam Fresenius Kabi 4 g / 0,5 g poudre pour solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 2 g de pipéracilline (sous forme de sel de sodium) et 0,25 g de tazobactam (sous forme de sel de sodium).

Chaque flacon contient 4 g de pipéracilline (sous forme de sel de sodium) et 0,5 g de tazobactam (sous forme de sel de sodium).

Chaque flacon de poudre pour solution pour perfusion contient 4,9 mmol (112 mg) de sodium.

Chaque flacon de poudre pour solution pour perfusion contient 9,7 mmol (224 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 piperacilline / 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 piperacilline / 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 compliquées de la peau et des tissus mous (y compris infections du pied chez les patients diabétiques)

Patients avec 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 piperacilline / tazobactam 2 g / 0,25 g doit être administrée après chaque séance de dialyse, car l'hémodialyse élimine 30% à 50% de la piperacilline en 4 heures.

Patients avec insuffisance hépatique

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

Patients 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 piperacilline / 10 mg tazobactam par kg / toutes les 6 heures	Enfants neutropéniques avec fièvre susceptible d'être liée à des infections bactériennes*
100 mg piperacilline / 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 piperacilline / 8,75 mg tazobactam / kg toutes les 8 heures.

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

Des enfants âgés 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/dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives, à tout autre agent antibactérien de la classe des pénicillines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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 d'hypersensibilité 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.

Des réactions d'hypersensibilité évoluant vers le syndrome de Kounis (artériospasme coronarien allergique aigu pouvant entraîner un infarctus du myocarde, voir rubrique 4.8) ont été rapportées.

Piperacilline/Tazobactam peut entraîner des effets cutanés indésirables graves comme le syndrome de Stevens-Johnson, une nécrolyse épidermique toxique, une réaction au médicament avec éosinophilie et symptômes systémiques et une pustulose exanthématique généralisée aiguë (voir rubrique 4.8). Si les patients développent une éruption cutanée, ils doivent être surveillés attentivement et le Piperacilline/Tazobactam doit être arrêté lorsque les lésions progressent.

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 pseudomembraneuses peut se produire pendant ou après le traitement antibactérien. Dans ces cas Piperacilline/Tazobactam doit être arrêté.

Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés lors de l'utilisation de Piperacillin/Tazobactam. Si des signes ou symptômes de rhabdomyolyse sont observés, Piperacillin/Tazobactam doit être interrompu et un traitement approprié doit être instauré.

Le traitement avec Piperacilline/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 saignement, 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.

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.

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 (voir rubrique 4.8).

Une hypokaliémie peut apparaître chez les patients avec une kaliémie basse ou ceux recevant simultanément des médicaments hypokaliémisants un contrôle périodique du ionogramme peut être recommandé 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 concomitante de piperacillin/tazobactam et vancomycine peut être associée avec une augmentation d'incidence des maladies rénales aiguës.

Piperacilline/Tazobactam 2 g / 0,25 g :

Ce médicament contient 112 mg de sodium, équivalent à 5,6% de l'apport quotidien maximum de 2 g de sodium recommandé par l'OMS pour un adulte.

Piperacilline/Tazobactam 4 g / 0,5 g :

Ce médicament contient 224 mg de sodium, équivalent à 11,2% de l'apport quotidien maximum de 2 g de sodium recommandé par l'OMS pour un adulte.

Cela doit être pris en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

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

Etudes rétrospectives ont montré une incidence accrue d'insuffisance rénale chez les sujets auxquels

étaient administrés simultanément pipéracilline / tazobactam et vancomycine par rapport à ceux recevant de la vancomycine seule (voir rubrique 4.4).

Certaines de ces études ont rapporté que l'interaction est dépendante 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 Piperacilline/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 Piperacilline/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 Piperacilline/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 Piperacilline/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. Piperacilline/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 fertilité chez le rat n'a pas montré d'effet sur la fertilité 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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

L'effet indésirable le plus souvent rapporté est la diarrhée (chez 1 patient sur 10).

Parmi les effets indésirables les plus graves, la colite pseudomembraneuse et la nécrolyse épidermique toxique se sont produites chez 1 à 10 patients sur 10 000. La fréquence de la pancytopenie, du choc anaphylactique et du syndrome de Stevens-Johnson ne peut être estimée à partir des données actuellement 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 (≥ 10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations		infection candida*		colite pseudo-membraneuse	
Affections hématologiques et du système lymphatique		thrombocytopénie, anémie*	leucopénie	agranulocytose,	Pancytopenie*, neutropénie, anémie hémolytique*, thrombocytose*, éosinophilie*,
Affections cardiaques					Syndrome de Kounis * **
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		
Affections vasculaires			hypotension, phlébite, thrombophlébite, rougeur		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				épistaxis	Pneumonie 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	érythème polymorphe*, urticaire, eruption maculopapuleus *	nécrolyse épidermique toxique*	syndrome de Stevens-Johnson*, dermatite exfoliative, réaction au médicament avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)*, pustulose exanthématique généralisée aiguë (AGEP)*, dermatite bulleuse, purpura, dermatose à IgA linéaire*
Affections musculo-squelettiques et systémiques			arthralgie, myalgie		rhabdomyolyse*
Affections du rein et des voies urinaires					insuffisance rénale, néphrite tubulointerstitielle*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		pyrexie, réaction au point d'injection	frissons		
Investigations		augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, hypoprotéinémie,	hypoglycémie augmentation de la bilirubinémie, allongement du temps de prothrombine		allongement du temps de saignement, augmentation de la gammaglutamyl-transférase

		hypoalbuminémie, test de Coombs direct positif, augmentation de la créatininémie augmentation des phosphatases alcalines, augmentation de l'urémie, allongement du temps de thromboplastine partiel			
--	--	---	--	--	--

*effet indésirable du médicament observé après la commercialisation

** Syndrome coronarien aigu associé à une réaction allergique

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-lactames

Les antibiotiques bêta-lactames, dont la pipéracilline tazobactam, peuvent entraîner 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 :

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 avec pipéracilline / tazobactam ont été rapportés après commercialisation. La plupart des événements rencontrés, y compris nausées, vomissements et diarrhée, ont aussi été rapportés avec la dose habituelle recommandée. Les patients peuvent présenter une excitabilité neuromusculaire ou des convulsions si des doses plus élevées que les doses recommandées sont administrées par voie intraveineuse (particulièrement en cas d'insuffisance rénale).

Traitement

En cas de surdosage, le traitement par pipéracilline / tazobactam doit être arrêté. Aucun antidote spécifique n'est connu.

Le traitement doit être adapté et symptomatique selon l'état clinique du patient.

Des concentrations sériques excessives de pipéracilline ou de tazobactam peuvent être réduites par hémodialyse (voir rubrique 4.4).

5. PROPRIETES 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.

Rapport pharmacocinétique / pharmacodynamie

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. De plus, le tazobactam n'apporte pas de protection contre les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSEs) dans les groupes d'enzyme de la classe moléculaire A 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.

Concentrations critiques

Les concentrations critiques ou seuils de concentrations minimales inhibitrices (CMI) à partir desquels est interprétée la sensibilité de la souche bactérienne, sont établies par le European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) pour la {DCI} et sont les suivantes :

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.

Regroupement des espèces concernées en fonction de la sensibilité à pipéracilline/tazobactam
ESPECES HABITUELLEMENT SENSIBLES
<u>Micro-organismes aérobies à Gram-positif</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (isolats sensibles uniquement à l'ampicilline ou à la pénicilline) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , (isolats sensibles uniquement à la méthicilline) Espèces de <i>Staphylococcus</i> , <i>coagulase négative</i> , (isolats sensibles uniquement à la méthicilline) <i>Streptococcus agalactiae</i> (streptococci Groupe B) [†] <i>Streptococcus pyogenes</i> (streptococci 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 gram-positifs ^{††}
<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 INCONSTAMMENT SENSIBLES

<p><u>Micro-organismes aérobies à Gram-positif</u></p> <p><i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> e[†] <i>Streptococcus du groupe viridans</i>[†]</p> <p><u>Micro-organismes aérobies à Gram-négatif</u></p> <p><i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> Espèces d'<i>Enterobacter</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia ssp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Espèces de <i>Serratia</i></p>
ESPECES NATURELLEMENT RESISTANTES
<p><u>Micro-organismes aérobies à Gram-positif</u></p> <p><i>Corynebacterium jeikeium</i></p> <p><u>Micro-organismes aérobies à Gram-négatif</u></p> <p><i>Burkholderia cepacia</i> Espèces de <i>Legionella</i> <i>Ochrobactrum anthropi</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p>
<u>Autres micro-organismes</u>
<p><i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>
<p>[†] Les streptocoques ne sont pas bactéries produisant des β-lactamase; la résistance à ces micro-organismes est dûe aux alterations des protéines se liant à la pénicilline (PBPs) et donc les isolats sont sensibles à la piperacilline seule. La résistance à la pénicilline n'a pas été rapportées pour la <i>S. pyogenes</i>.</p> <p>^{††} Incluant <i>Anaerococcus</i>, <i>Fingoldia</i>, <i>Parvimonas</i>, <i>Peptoniphilus</i>, et <i>Peptostreptococcus spp.</i></p>

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 mineur microbiologiquement actif. 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 heures 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 augmentent 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.

Patients 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 études non-cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucune étude de carcinogénèse n'a été menée avec pipéracilline/tazobactam.

Une étude sur la fertilité 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 tératogénèse avec administration de tazobactam ou 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 pipéracilline / tazobactam chez le rat.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Sans objet.

6.2 Incompatibilités

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

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

Piperacilline/tazobactam ne doit pas être mélangé avec d'autres substances dans une seringue ou un flacon de perfusion tant que la compatibilité n'a pas été établie.

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

En raison d'une instabilité chimique, la piperacilline/tazobactam ne doit pas être utilisé dans des solutions contenant uniquement du bicarbonate de sodium.

La solution de Ringer lactate (Hartmann) n'est pas compatible avec pipéracilline/tazobactam.

Piperacilline/tazobactam ne doit pas être ajouté à des produits dérivés du sang et hydrolysats d'albumine.

6.3 Durée de conservation

Poudre stérile pour injection emballé pour la vente : 3 ans.

Il est démontré que la solution Piperacilline/Tazobactam Fresenius Kabi reconstitué/dilué est stable chimiquement et physiquement pendant 24 heures entre 2-8°C.

D'un point de vue microbiologique, ce médicament doit être utilisé immédiatement.

Si la solution n'est pas utilisée immédiatement, le temps et les conditions de conservation avant usage sont la responsabilité de l'utilisateur ; et ne peut pas être plus long que 24 heures, entre 2-8°C ; sauf si la reconstitution/dilution a été faite sous des conditions contrôlées et validées.

Toute solution inutilisée doit être jetée.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Conserver le flacon à l'intérieur de son emballage.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution/dilution, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Piperacilline/Tazobactam Fresenius Kabi 2 g / 0,25 g :

Flacon en verre incolore (type II) de 15 ml avec bouchon (halobutyl), boîtes de 1, 5 et 10.

Flacon en verre incolore (type II) de 50 ml avec bouchon (halobutyl), boîtes de 1, 5 et 10.

Piperacilline/Tazobactam Fresenius Kabi 4 g / 0,5 g :
Flacon en verre incolore (type II) de 50 ml avec bouchon (halobutyl), boîtes de 1, 5 et 10.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La reconstitution et la dilution doivent être réalisées dans des conditions d'asepsie. La solution doit être inspectée visuellement avant l'administration pour rechercher des particules et une décoloration. La solution doit être utilisée uniquement si elle est claire et exempte de particules.

Utilisation intraveineuse

Reconstituez chaque flacon avec le volume de solvant décrit dans le tableau ci-dessous, en utilisant l'un des solvants compatibles pour la reconstitution. Agitez jusqu'à dissolution. Avec une agitation constante, la reconstitution se produit généralement dans les 5 à 10 minutes (pour plus de détails sur la manipulation, veuillez voir ci-dessous).

Contenu du flacon	Volume de solvant* à ajouter au flacon
2 g / 0,25 g (2 g de piperacilline et 0,25 g de tazobactam)	10 ml
4 g / 0,5 g (4 g de piperacilline et 0,5 g tazobactam)	20 ml

*Solvants compatibles pour la reconstitution :

- Solution injectable de chlorure de sodium 0,9% (9 mg/ml)
- Eau pour préparations injectables⁽¹⁾

⁽¹⁾ Le volume maximum recommandé d'eau pour préparations injectables par dose est de 50 ml.

Les solutions reconstituées doivent être aspirées du flacon par une seringue. Quand la reconstitution a été menée comme indiqué, le contenu du flacon aspiré par la seringue apportera la quantité de piperacilline et de tazobactam indiquée sur l'étiquette.

Les solutions reconstituées peuvent ensuite être diluées au volume désiré (par ex. 50 ml à 150 ml) avec l'un des solvants compatibles suivants :

- Solution injectable de chlorure de sodium 0,9% (9 mg/ml)
- Glucose 5%
- Dextran 6% dans du chlorure de sodium 0,9%

Voir rubrique 6.2 pour les incompatibilités.

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

A usage unique. Jetez toute solution non utilisée.

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

Fresenius Kabi nv
Brandekensweg 9
2627 Schelle

8. NUMERO(S) d'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE324073 (Piperacilline/Tazobactam Fresenius Kabi 2 g / 0,25 g)

BE324082 (Piperacilline/Tazobactam Fresenius Kabi 4 g / 0,5 g)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 23/09/2008

Date de dernier renouvellement : 22/06/2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

02/2026