

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**PIPERACILLINE/TAZOBACTAM KABI 2 g/ 250 mg, poudre pour solution pour perfusion.**

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pipéracilline (sous forme de pipéracilline sodique) ..... 2 g  
Tazobactam (sous forme de tazobactam sodique) ..... 250 mg

Pour un flacon.

Excipient(s) à effet notoire : Chaque flacon de poudre pour solution pour perfusion contient 4,9 mmol (112 mg) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour perfusion.

Poudre blanche à blanchâtre.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

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

##### Enfants de 2 à 12 ans

- Infections intra-abdominales compliquées.

PIPERACILLINE/TAZOBACTAM KABI peut être utilisé dans la prise en charge des patients 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

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

##### ***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	Pipéracilline/Tazobactam 4 g / 500 mg
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)

#### 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)	Pipéracilline/Tazobactam (dose recommandée)
> 40	Pas d'ajustement de dose nécessaire
20 – 40	Dose maximale recommandée : 4 g / 500 mg toutes les 8 heures
< 20	Dose maximale recommandée : 4 g / 500 mg toutes les 12 heures

Pour les patients hémodialysés, une dose supplémentaire de pipéracilline/tazobactam 2 g/250 mg 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).

#### 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 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 / 500 mg 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) :

<b>Clairance de la créatinine (ml/min)</b>	<b>Pipéracilline/Tazobactam (dose recommandée)</b>
> 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 de tazobactam / kg doit être administrée après chaque séance de dialyse.

#### **Utilisation chez l'enfant de moins de 2 ans**

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

Aucune donnée d'étude clinique contrôlée 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 KABI est administré par perfusion intraveineuse (pendant 30 minutes).

Pour les instructions concernant la reconstitution et la 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 listés en section 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**

Le choix de pipéracilline/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 débuter un traitement avec PIPERACILLINE/TAZOBACTAM KABI, 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 pipéracilline/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.

Pipéracilline / Tazobactam peut entraîner des effets indésirables cutanés graves tel qu'un syndrome de Stevens-Johnson, un syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique), une hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), et une pustulose exanthématique aiguë généralisée (voir rubrique 4.8). Si les patients développent un rash cutané, ils doivent être surveillés très étroitement et le traitement par Pipéracilline / Tazobactam doit être arrêté si les lésions s'aggravent.

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 conditions PIPERACILLINE/TAZOBACTAM KABI doit être arrêté.

Le traitement avec PIPERACILLINE/TAZOBACTAM KABI 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.

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.

Chaque flacon de PIPERACILLINE/TAZOBACTAM KABI 2 g/250 mg contient 4,9 mmol (112 mg) de sodium. Cela doit être pris en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Une hypokaliémie peut apparaître chez les patients avec une kaliémie basse ou ceux recevant simultanément des médicaments hypokaliémisants ; un contrôle périodique de l'ionogramme peut être recommandé chez de tels patients.

#### **Insuffisance rénale**

En raison d'une néphrotoxicité potentielle (voir rubrique 4.8), pipéracilline/tazobactam doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hémodialysés. La dose intraveineuse et l'intervalle d'administration doivent être ajustés en fonction du degré de l'insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).

Dans une analyse secondaire utilisant des données d'un vaste essai multicentrique, contrôlé randomisé, lorsque le taux de filtration glomérulaire (TFG) était examiné après une administration d'antibiotiques fréquemment utilisés chez des patients gravement malades, l'utilisation de pipéracilline/tazobactam a été associée à un taux plus faible d'amélioration réversible du TFG par rapport aux autres antibiotiques. Cette analyse secondaire a conclu que la prise de pipéracilline / tazobactam était une cause de récupération rénale tardive chez ces patients.

### **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 oraux**

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 et avec une insuffisance rénale légère ou modérée. Les paramètres pharmacocinétiques de la pipéracilline, du tazobactam et du métabolisme M1 n'étaient pas non plus significativement modifiés par l'administration de tobramycine.

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

Pour plus d'information relative à l'administration de pipéracilline/tazobactam avec les aminoglycosides, veuillez vous reporter à la rubrique 6.2.

#### **+ Vancomycine**

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

Cependant, un nombre limité d'études rétrospectives ont détecté une augmentation de l'incidence des lésions rénales aiguës chez les patients recevant concomitamment de la Pipéracilline / Tazobactam et de la Vancomycine en comparaison avec la vancomycine seule.

#### **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 KABI.

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 KABI. 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 KABI 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 KABI 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 seulement en cas de nécessité absolue, 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 faible concentration. Les concentrations de tazobactam dans le lait maternel n'ont pas été étudiées. 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 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**

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

#### 4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables survenant le plus fréquemment (pouvant concerner jusqu'à 1 patient sur 10) sont les diarrhées.

Parmi les effets indésirables les plus sérieux, il y a les colites pseudo-membraneuses et les nécrolyses épidermiques toxiques qui surviennent des patients de 1 à 10 sur 10 000. Les fréquences pour les pancytopénies, chocs anaphylactiques et syndromes de Stevens Johnson ne peuvent pas être estimées 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 préférentiels). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Fréquence ne pouvant pas être déterminée sur la base des données disponibles
Infections et infestations		Candidose *		Colite pseudomembraneuse	
Affections hématologiques et du système lymphatique		Thrombocytopénie, anémie*	Leucopénie	Agranulocytose	Pancytopénie*, neutropénie, anémie hémolytique*, éosinophilie*, thrombocytose*
Affections du système immunitaire					Réactions anaphylactiques*/anaphylactoïdes* (y compris choc), Hypersensibilité*.
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Hypokaliémie.*		
Troubles psychiatriques		Insomnie.			
Affections du système nerveux		Céphalée.			
Affections vasculaires			Hypotension, thrombophlébite, phlébite, rougeur		
Affections				Epistaxis.	Pneumonie

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Très fréquent ≥ 1/10</b>	<b>Fréquent ≥ 1/100 à &lt; 1/10</b>	<b>Peu fréquent ≥ 1/1 000 à &lt; 1/100</b>	<b>Rare ≥ 1/10 000 à &lt; 1/1 000</b>	<b>Fréquence ne pouvant pas être déterminée sur la base des données disponibles</b>
<b>respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>					éosinophile.
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Diarrhée	Douleur abdominale, vomissements, nausées, constipation, dyspepsie		Stomatite.	
<b>Affections hépatobiliaires</b>					Hépatite*, Jaunisse
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		Rash, prurit.	Erythème polymorphe*, urticaire, rash maculopapulaire*.	Nécrolyse épidermique toxique*.	Syndrome de Stevens-Johnson*, exfoliative dermatitis, hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)*, pustulose exanthématique généralisée aiguë (PEAG)*, dermatite bulleuse, purpura.
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>			Arthralgie, myalgie		
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>					Insuffisance rénale, néphrite tubulointerstitielle*.
<b>Troubles généraux et anomalies au site</b>		Pyrexie, réaction au point d'injection	Frissons		

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Fréquence ne pouvant pas être déterminée sur la base des données disponibles
d'administration					
Investigations		Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, hypoprotéinémie, hypoalbuminémie, test de Coombs direct positif, augmentation de la créatinémie, augmentation des phosphatases alcalines, augmentation de la bilirubinémie, allongement du temps de céphaline activée.	Hypoglycémie, augmentation de la bilirubinémie, allongement du temps de prothrombine		Allongement du temps de saignement, augmentation de la gamma glutamyl transférase,

\* effet indésirable du médicament observé après la commercialisation

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

#### **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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

#### **4.9. Surdosage**

##### **Symptômes**

Des cas de surdosage en pipéracilline/tazobactam ont été rapportés après commercialisation. La plupart des événements rencontrés, y compris nausées, vomissements et diarrhées, 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 trop élevées 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-lactamases inclus, code ATC : J01CR05**

#### **Mécanisme d'action**

La pipéracilline, pénicilline semi synthétique 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 de structure apparentée aux pénicillines, est un inhibiteur de nombreuses bêta-lactamases. Celles-ci entraînent fréquemment une résistance aux pénicillines et aux céphalosporines mais le tazobactam n'inhibe pas les enzymes AmpC ou les métallo-bêta-lactamases. Le tazobactam élargit le spectre antibiotique de la pipéracilline pour y inclure de nombreuses bactéries productrices de bêta-lactamases ayant 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 les 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 :**

**Concentrations critiques cliniques EUCAST (CMI) pour pipéracilline/tazobactam (2009-12-02, v 1). Pour les besoins des tests de sensibilité, la concentration de Tazobactam est fixée à 4 mg/l**

<b>Pathogène</b>	<b>Concentrations critiques selon les espèces (S ≤ / R &gt;)</b>
Entérobactéries	8/16
Pseudomonas	16/16
Anaérobies à Gram négatif et à Gram positif	8/16
Concentrations critiques non liées aux espèces	4/16

La sensibilité des streptocoques est déduite de la sensibilité aux pénicillines.

La sensibilité des staphylocoques est déduite de la sensibilité aux oxacillines.

#### **Sensibilité :**

La prévalence de la résistance acquise peut varier géographiquement et avec le temps pour certaines espèces ; il est donc utile de disposer d'informations 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.

### **ESPECES HABITUELLEMENT SENSIBLES**

#### Micro-organismes aérobies à Gram-positif

*Enterococcus faecalis*

*Listeria monocytogenes*

Staphylococcus aureus, méti-S<sup>±</sup>

Espèces de *Staphylococcus*, coagulase négative, méti-S

*Streptococcus pyogenes*

*Streptococci* du groupe B

#### Micro-organismes aérobies à Gram-négatif

*Citrobacter koseri*

*Haemophilus influenza*

*Moraxella catarrhalis*

*Proteus mirabilis*

#### Micro-organismes anaérobies à Gram-positif

Espèces de *Clostridium*

Espèces d'*Eubacterium*

Espèces de *Peptostreptococcus*

#### Micro-organismes anaérobies à Gram-négatif

Groupe des *Bacteroides fragilis*

Espèces de *Fusobacterium*

Espèces de *Porphyromonas*

Espèces de *Prevotella*

### **ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES**

#### Micro-organismes aérobies à Gram-positif

*Enterococcus faecium* <sup>S+</sup>

*Streptococcus pneumonia*

*Streptococcus* du groupe *viridans*

#### Micro-organismes aérobies à Gram-négatif

*Acinetobacter baumannii* <sup>S</sup>

*Burkholderia cepacia*

*Citrobacter freundii*

Espèces d'*Enterobacter*

*Escherichia coli*

*Klebsiella pneumonia*

*Morganella morganii*

*Proteus vulgaris*

*Providencia ssp.*

*Pseudomonas aeruginosa*

Espèces de *Serratia*

## **ESPECES NATURELLEMENT RESISTANTES**

### Micro-organismes aérobies à Gram-positif

*Corynebacterium jeikeium*

### Micro-organismes aérobies à Gram-négatif

Espèces de *Legionella*

*Stenotrophomonas maltophilia*<sup>§</sup>

### Autres micro-organismes

*Chlamydia pneumoniae*

*Mycoplasma pneumoniae*

§ Espèces montrant une sensibilité intermédiaire naturelle.

+ Espèces pour lesquelles le taux élevé de résistance (plus de 50%) a été observé dans un ou plusieurs zones/pays/régions à l'intérieur de l'union européenne.

£ Tous les staphylococci méti-R sont résistants à pipéracilline/tazobactam.

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

### **Absorption**

Les concentrations maximales de la pipéracilline et du tazobactam après une administration de 4 g/500 mg pendant 30 minutes par perfusion intraveineuse sont respectivement de 298 µg/ml et de 34 µg/ml.

### **Distribution**

La pipéracilline et le tazobactam sont tous deux 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 de 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 est comprise entre 0,7 et 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 modification significative 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 la 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 (erreur 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 (erreur 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/500 mg.

### **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 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 fœtus 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 fœtus 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 fœtaux, 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**

Aucun.

### **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.

En cas d'utilisation concomitante de PIPERACILLINE/TAZOBACTAM KABI et d'un autre antibiotique (par exemple, aminosides), les produits doivent être administrés séparément. Le mélange des bêta-lactamines avec un aminoside *in vitro* peut provoquer une inactivation importante de ce dernier.

PIPERACILLINE/TAZOBACTAM KABI ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments dans une seringue ou un flacon de perfusion puisqu'aucune étude de compatibilité n'a été effectuée.

PIPERACILLINE/TAZOBACTAM KABI doit être administré par une perfusion distincte de tout autre médicament tant que la compatibilité n'a été prouvée.

En raison de l'instabilité chimique engendrée, l'association pipéracilline/tazobactam ne doit pas être utilisée avec des solutions contenant du bicarbonate de sodium. La solution de Ringer lactate n'est pas compatible avec l'association pipéracilline/tazobactam.

Pipéracilline/Tazobactam ne doit pas être ajouté à des produits sanguins ou des hydrolysats d'albumine.

### 6.3. Durée de conservation

Poudre stérile avant ouverture : 3 ans.

PIPERACILLINE/TAZOBACTAM KABI reconstitué/dilué : la stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 24 heures à 2-8°C.

Toutefois, d'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode de reconstitution / dilution n'exclue tout risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement.

En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur.

Toute solution non utilisée doit être jetée.

### 6.4. Précautions particulières de conservation

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

A conserver dans l'emballage d'origine.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, dilution et première ouverture, voir la rubrique 6.3.

### 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### 6.6. Précautions particulières d'élimination et de 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/250 mg (2 g de pipéracilline et 250 mg de tazobactam)	10 ml

\*Solvants compatibles pour la reconstitution :

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

<sup>(1)</sup> 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 pipéracilline 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.

Usage unique. Jeter toute solution non utilisée.

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

**FRESENIUS KABI FRANCE**

5, PLACE DU MARIVEL  
92310 SEVRES

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- 34009 392 140 4 7 : Flacon (verre de type II) de 15 ml ; boîte de 1.
- 34009 392 141 0 8 : Flacon (verre de type II) de 15 ml ; boîte de 5.
- 34009 392 142 7 6 : Flacon (verre de type II) de 15 ml ; boîte de 10.
- 34009 392 143 3 7 : Flacon (verre de type II) de 50 ml ; boîte de 1.
- 34009 392 145 6 6 : Flacon (verre de type II) de 50 ml ; boîte de 5.
- 34009 392 146 2 7 : Flacon (verre de type II) de 50 ml ; boîte de 10.

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

12 février 2009, renouvelée (illimité) le 22 juin 2013.

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

23 juin 2017.

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière.