

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PIPERACILLINE/TAZOBACTAM PHAGECON 4 g/0,5 g, poudre pour solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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 Pipéracilline/Tazobactam Phagecon 4 g / 0,5 g contient 216 mg (9,4 mmol) de sodium.

Excipients : 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 PHAGECON 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 PHAGECON 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 PHAGECON 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 PHAGECON 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 PHAGECON 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 atteints d'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 PHAGECON (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 2 g pipéracilline/0,25 g tazobactam doit être administrée après chaque séance de dialyse, car l'hémodialyse élimine 30 % à 50 % de la pipéracilline en 4 heures.

Patients atteints d'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	Enfants neutropéniques avec fièvre susceptible

kg/toutes les 6 heures	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.

Patients atteints d'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 PHAGECON (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 PHAGECON 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 PHAGECON 4 g/0,5 g est administré par perfusion intraveineuse (pendant 30 minutes).

Pour les instructions concernant la reconstitution 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 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 débiter un traitement avec PIPERACILLINE/TAZOBACTAM PHAGECON, 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.

PIPERACILLINE/TAZOBACTAM PHAGECON 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 (PEAG) (voir rubrique 4.8). En cas d'éruption cutanée, les patients devront faire l'objet d'une étroite surveillance et le traitement par PIPERACILLINE/TAZOBACTAM PHAGECON devra être interrompu si les lésions évoluent.

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, hypertriglycéridémie, 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.

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, PIPERACILLINE/TAZOBACTAM PHAGECON doit être arrêté.

Le traitement avec PIPERACILLINE/TAZOBACTAM PHAGECON 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 (crises) 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 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.

L'utilisation combinée de pipéracilline/tazobactam et de vancomycine peut être associée à une augmentation de l'incidence de lésion rénale aiguë (voir rubrique 4.5).

Ce médicament contient 216 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 10,8% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

La dose maximum quotidienne de ce produit est équivalente à 43,2% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS.

Ce médicament est considéré comme ayant une teneur élevée en sodium. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé.

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

Une augmentation de l'incidence de lésion rénale aiguë chez des patients traités par une association de pipéracilline/tazobactam et de vancomycine, en comparaison à des patients traités par vancomycine seule, a été rapportée dans des études (voir rubrique 4.4). Certaines de ces études ont montré 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 PHAGECON.

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 PHAGECON. 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 PHAGECON 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 PHAGECON 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 PHAGECON 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

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 fréquemment rapporté est la diarrhée (survenant chez 1 patient sur 10).

Parmi les effets indésirables les plus graves, la colite pseudo-membraneuse et le syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) surviennent chez 1 à 10 patients sur 10 000. Les fréquences de pancytopenie, de choc anaphylactique et de syndrome de Stevens-Johnson ne peuvent être estimés 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 (≥ 1/10)	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 à partir des données actuellement disponibles)
Infections et infestations		candidose*		colite pseudo-membraneuse	
Affections hématologiques et du système lymphatique		thrombocytopénie, anémie*	leucopénie	agranulocytose	pancytopenie*, neutropénie, anémie hémolytique*, thrombocytose* éosinophilie*
Affections du système immunitaire					choc anaphylactoïde*, choc anaphylactique*, réaction anaphylactoïde*, réaction anaphylactique*, hypersensibilité*

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	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 à partir des données actuellement disponibles)
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 éosinophilique
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, rash maculopapuleux*	syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) *	syndrome de Stevens-Johnson*, dermatite exfoliative, hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)*, pustulose exanthématique généralisée aiguë (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 (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données actuellement 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 partiel	hypoglycémie, augmentation de la bilirubinémie, allongement du taux de prothrombine		allongement du temps de saignement, augmentation de la gamma glutamyl transférase

* effet indésirable du médicament observé après la commercialisation.

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 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.signalement-sante.gouv.fr

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-lactamases 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 métallo-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 traduit 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 (tableau des concentrations critiques cliniques EUCAST version 10.0, valable à partir du 01-01-2020). Pour les besoins des tests de sensibilité, la concentration de tazobactam est fixée à 4 mg/L.

Pathogène	Concentrations critiques selon les espèces (S≤/R>), mg/L de piperacilline
Entérobactéries (anciennement entérobactériacées)	8/16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	< 0,001/16 ¹
Espèces de <i>Staphylococcus</i>	.. ²
Espèces d' <i>Enterococcus</i>	.. ³
<i>Streptococcus</i> des groupes A, B, C et G	.. ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	.. ⁵
Streptocoques du groupe viridans	.. ⁶
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25/0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	.. ⁷
Anaérobies à Gram positif (sauf <i>Clostridioides difficile</i>)	8/16
Anaérobies à Gram négatif	8/16
Concentrations critiques (PK/PD) non liées aux espèces	4/16

¹ Pour plusieurs agents, EUCAST a introduit des concentrations critiques qui classent les organismes de type sauvage (organismes sans mécanismes de résistance acquise phénotypiquement détectables à l'agent) dans la catégorie « Sensible, exposition accrue (I) » au lieu de « Sensible, schéma posologique standard (S) ». Les concentrations critiques sensibles pour ces associations organisme-agent sont répertoriées comme des concentrations critiques arbitraires, « hors échelle » de $S \leq 0,001$ mg/L.

² La plupart des staphylocoques sont producteurs de pénicillinase, et certains sont résistants à la méticilline. Ces deux mécanismes les rendent résistants à la benzylpénicilline, à la phénoxyéthylpénicilline, à l'ampicilline, à l'amoxicilline, à la pipéracilline et à la ticarcilline. Les staphylocoques qui s'avèrent sensibles à la benzylpénicilline et à la céfoxitine peuvent être signalés comme sensibles à toutes les pénicillines. Les staphylocoques qui s'avèrent résistants à la benzylpénicilline mais sensibles à la céfoxitine sont sensibles aux associations comportant des inhibiteurs de β -lactamases, aux isoxazolympénicillines (oxacilline, cloxacilline, dicloxacilline et flucloxacilline) et à la nafcilline. Pour les agents administrés par voie orale, il faut veiller à obtenir une exposition suffisante au site de l'infection. Les staphylocoques qui s'avèrent résistants à la céfoxitine sont résistants à toutes les pénicillines. Les *S. saprophyticus* sensibles à l'ampicilline sont *mecA*-négatifs et sensibles à l'ampicilline, à l'amoxicilline et à la pipéracilline (sans ou avec un inhibiteur de bêta-lactamases).

³ La sensibilité à l'ampicilline, à l'amoxicilline et à la pipéracilline (avec et sans inhibiteur de bêta-lactamases) peut être déduite de celle de l'ampicilline. La résistance à l'ampicilline est peu fréquente chez *E. faecalis* (à confirmer en fonction de la CMI) mais fréquente chez *E. faecium*.

⁴ La sensibilité de *Streptococcus* des groupes A, B, C et G aux pénicillines est déduite de la sensibilité à la benzylpénicilline, à l'exception de la phénoxyéthylpénicilline et des isoxazolympénicillines pour *Streptococcus* du groupe B. Les *Streptococcus* des groupes A, B, C et G ne produisent pas de bêta-lactamases. L'ajout d'un inhibiteur de bêta-lactamases n'apporte pas de bénéfice clinique.

⁵ Le test de dépistage sur disque de 1 μ g d'oxacilline ou un test CMI de la benzylpénicilline sont utilisés pour exclure les mécanismes de résistance aux bêta-lactamines. Lorsque le test de dépistage est négatif (zone d'inhibition de l'oxacilline ≥ 20 mm, ou CMI de la benzylpénicilline $\leq 0,06$ mg/L), toutes les bêta-lactamines pour lesquelles des concentrations critiques cliniques sont disponibles, y compris celles qui comportent une « Remarque », peuvent être déclarées sensibles sans autre test, à l'exception du céfaclor qui, s'il est déclaré, doit être signalé comme « sensible, exposition accrue » (I). *Streptococcus pneumoniae* ne produit pas de bêta-lactamases. L'ajout d'un inhibiteur de bêta-lactamases n'apporte pas de bénéfice clinique. Sensibilité déduite de celle de l'ampicilline (CMI ou diamètre de la zone).

⁶ Pour les isolats sensibles à la benzylpénicilline, la sensibilité peut être déduite de celle de la benzylpénicilline ou de l'ampicilline. Pour les isolats résistants à la benzylpénicilline, la sensibilité est déduite de celle de l'ampicilline.

⁷ La sensibilité peut être déduite de celle de l'amoxicilline/acide clavulanique.

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.

ESPECES HABITUELLEMENT SENSIBLES

Micro-organismes aérobies à Gram-positif

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

Listeria monocytogenes

Staphylococcus aureus (isolats sensibles à la méticilline uniquement)

Espèces de *Staphylococcus*, *coagulase négative* (isolats sensibles à la méticilline uniquement)

Streptococcus agalactiae (streptocoques du groupe B)[†]

Streptococcus pyogenes (streptocoques du groupe A)[†]

Micro-organismes aérobies à Gram-négatif

Citrobacter koseri

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Proteus mirabilis

Micro-organismes anaérobies à Gram-positif

Espèces de *Clostridium*

Espèces d'*Eubacterium*

Cocci anaérobies à Gram positif^{††}

Micro-organismes anaérobies à Gram-négatif

Groupe des *Bacteroides fragilis*

Espèces de *Fusobacterium*

Espèces de *Porphyromonas*

Espèces de *Prevotella*

ESPECES POUR LESQUELLES UNE RESISTANCE ACQUISE PEUT ÊTRE UN PROBLEME

Micro-organismes aérobies à Gram-positif

Enterococcus faecium

Streptococcus pneumoniae[†]

Streptococcus du groupe *viridans*[†]

Micro-organismes aérobies à Gram-négatif

Acinetobacter baumannii

Citrobacter freundii

Espèces d'*Enterobacter*

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

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

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*, *Fingoldia*, *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 $\mu\text{g/ml}$ et de 34 $\mu\text{g/ml}$.

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 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.

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 données 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

Bicarbonate de sodium, acide acétique glacial.

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 des bêta-lactamines avec un aminoglycoside in vitro peut entraîner une inactivation importante de l'aminoglycoside.

Pipéracilline/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.

L'association pipéracilline/tazobactam doit être administrée à l'aide d'un set de perfusion séparément de tout autre médicament, à moins que la compatibilité ne soit prouvée.

En raison d'une instabilité chimique, Pipéracilline/Tazobactam ne doit pas être utilisé dans des solutions contenant du bicarbonate de sodium.

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

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

6.3. Durée de conservation

Flacons non ouverts : 2 ans

Solution reconstituée en flacon :

La stabilité chimique et physique de la solution reconstituée a été démontrée pendant 24 heures lorsque le produit est conservé au réfrigérateur entre 2 et 8°C.

Solution diluée pour perfusion :

Après reconstitution, la stabilité chimique et physique des solutions diluées pour perfusion a été démontrée pendant 48 heures avec une conservation au réfrigérateur entre 2 et 8°C.

D'un point de vue microbiologique, les solutions reconstituées et diluées doivent être utilisées immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2 et 8°C.

6.4. Précautions particulières de conservation

Flacons non ouverts : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué et dilué, voir rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 50 ml en verre de type II avec un bouchon en caoutchouc bromo-butyl et une capsule de type « flip-off ».

Présentations : 1 ou 10 flacons par boîte.

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.

Pour reconstituer, taper légèrement le flacon afin de décoller la poudre des parois et du fond du flacon. Mouiller les parois internes du flacon avec le solvant tout en secouant continuellement. Secouer jusqu'à ce que la poudre soit dissoute. 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
4 g / 0,5 g (4 g de pipéracilline et 0,5 g de tazobactam)	20 ml

*Solvants compatibles pour la reconstitution :

- Solution injectable de chlorure de sodium 0,9% (9 mg/ml)
- Eau pour préparations injectables⁽¹⁾
- Glucose 5%

⁽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 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%

A usage unique. Jeter toute solution non utilisée.

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

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

PHAGECON – SERVICOS E CONSULTORIA FARMACEUTICA LDA
AVENIDA JOSE MALHOA, N°2
EDIFICIO MALHOA PLAZA 3.7.3
1070 – 325 LISBONNE
PORTUGAL

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

- 34009 302 615 6 9 : poudre pour solution pour perfusion en flacon (verre). Boîte de 1.
- 34009 302 615 7 6 : poudre pour solution pour perfusion en flacon (verre). Boîte de 10.

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

Date de première autorisation : 12/10/2022

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

12/10/2022

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Liste I.