PIPRATAZ 4.5 g
Piperacillin & Tazobactam for Injection USP

Pipraztaz 4.5g est indique pour Pneumonie severe, y compris celle associee a la Pneumonie Nosocomiale, Infections urinaires compliquees (y compris la pyelonephrite), Infections intra-abdominales compliquees, Infections compliquees de la peau et des tissus mous (y compris les infections du pied diabetique). L'utilisation de PIPRATAZ 4.5g chez les patients doit tenir compte de la pertinence d'utilisation de la penicilline semi-synthetique, de la severite de l'infection et de la prevalence de la resistance a tout autre agent antibacterien

FAITS SAILLANTS:
La Piperacilline, penicilline semi-synthetique a large spectre, exerce une activite bactericide par inhibition a la fois de la synthese du septum et de la paroi cellulaire.
Le tazobactam potentialise le spectre antibiotique de la piperacilline pour y inclure de nombreuses bacteries productrices de beta-lactamases qui ont acquis une resistance a la piperacilline seule

COMPOSITION:
Chaque flacon contient :
Piperacilline sodium USP equivalent a Piperacilline.....4.0 g
Tazobactam sodium USP equivalent a Tazobactam.....0.5 g

INDICATIONS THERAPEUTIQUES:
Piperacilline / Tazobactam est indique pour le traitement des infections chez les adultes et les enfants de deux (2) ans et plus.

Adultes et enfants
- Pneumonie severe, y compris celle associee a la Pneumonie Nosocomiale,
- Infections urinaires compliquees (y compris la pyelonephrite),
- Infections intra-abdominales compliquees,
- Infections compliquees de la peau et des tissus mous (y compris les infections du pied diabetique).
- Le traitement du patient avec une bacteriemie associee a chacune des infections est enumere ci-dessous.
- Piperacilline/Tazobactam peut etre utilise pour le traitement des patients neutropeniques avec une fievre due a une infection bacterienne.

Enfants de 2 a 12 ans
- Infections intra-abdominales compliquees.
- Piperacilline / Tazobactam peut etre utilise pour le traitement des patients neutropeniques avec une fievre due a une infection bacterienne.

POSOLOGIE:
Adultes et enfants: La dose habituelle est de 4g de Piperacilline / Tazobactam 0,5g donnee a chaque 8 heures.
Pour une Pneumonie nosocomiale et les infections bacteriennes chez les patients neutropeniques, la dose recommandee est de 4g de Piperacilline/ Tazobactam 0,5g administree chaque 6 heures.
Cette dose peut egalement etre utilisee si possible pour traiter des patients ayant d'autres infections severes.
Le tableau, ci-dessous, resume la frequence de traitement, la dose recommandee pour des adultes et enfants par indication ou condition.

Frequence du traitement	Piperacilline / Tazobactam 4g /0,5 g
Chaque 6 heures	Pneumonie severe
	adultes neutrooeniques avec une fievre due a une infection bacterienne
Chaque 8 heures	infections urinaires comuliquees (y compris la uyeloneDhrite)
	infections intra-abdominales compliquees
	infections cutanees compliquees et les infections des tissus mous (y compris les infections du pied diabetique)

Pediatrie (2a12 ans): Le tableau, ci-dessous, resume la frequence de traitement et la dose recommandee pour les adultes et les enfants par indication ou par condition.

Dose par poids et frequence du traitement	Indication/Affection
80mg de Piperacilline /10mg/kg Tazobactam /chaque 6 heures	Enfants neutropeniques avec une fi^vre due aux infections bacteriennes
100mg de Piperacilline /12,5mg/kg Tazobactam /chaque 8 heures.	Infections intra abdominales severes

NB/Ne pas depasser une dose maximale de 4g /0,5g chaque 30 minutes.

SENSIBILITE:

Classification des especes en fonction de la sensibilite a Piperacilline / Tazobactam	Streptococcus pneumonia
Especes habituellement sensibles	Groupe des Streptococcus viridians
Micro-organismes Aerobies a gram positif	Micro-organismes Aerobies a gram negatif
Enterococcus faecalis	Acinetobacter baumannii $
Listeria monocytogenes	Burkholderia cepacia
Staphylocoques aureus, sensibilte a la methicilline £	Citrobacter freundii
Especes Staphylococcus, coagulase negative, sensibilite a la methicilline	Especes de Enterobacter
Staphylocoques pyogenes	E. Colitis
Streptococci groupe B	Klebsiella pneumonia
micro-organismes anaerobies a gram negatif	Morganella morganii
Citrobacter koseri	Proteus vulgaris
Haemophilus influenza	Especes de Providencia
Moraxella catarhalis	Pseudomonas aeruginosa
Proteus mirabilis	Especes de Serratia
micro-organismes anaerobies a gram negatif	Morganella morganii
miro-organismes anaerobies a gram positif	**Organismes communement resistants**
Espece du Clostridium	**Micro-organismes Aerobies a gram positif**
Especes de Eubacterium	Corynebacterium jeikeium
Especes de Peptostreptococcus	**Micro-organismes Aerobies a gram negatif**
micro-organismes Anaerobies a Gram negatif	Especes de legionella
Groupe Bacteroides fragilis	Stenotrophomonas maltophilia ^ T
Especes de Fusobacterium	**Autres micro- organismes**
Especes de Porphyromonas	Chlamydophilia pneumonia
Especes de Prevotella	Mycoplasma pneumonia
Especes dont la resistance acquise peut poser problemes	$ Especes indiquant la sensibilite intermediaire immediate T Especes dont le taux de resistance (plus de 50%) a ete constate dans certains pays de l'Union Europeenne. £ Tous les staphylocoques resistants a la methicilline sont aussi resistants a la piperacilline/tazobactam
Micro-organismes Aerobiesa Gram positif	
Enterococcus faecium x T	

MODE D'ADMINISTRATION:
Piperacilline / Tazobactam 4g /0,5 g est administre par perfusion intraveineuse (pendant 30 minutes).

DUREE D'ADMINISTRATION:
La duree habituelle du traitement pour la plupart des infections est comprise entre 5 a 14 jours.

MECANISME D'ACTION:
La Piperacilline, penicilline semi-synthetique a large spectre, exerce une activite bactericide par inhibition a la fois de la synthese du septum et de la paroi cellulaire.
Le tazobactam, une beta-lactamine structurellement liee aux penicillines, est un inhibiteur de nombreuses beta-lactamases, qui entraine frequemment une resistance aux penicillines et aux cephalosporines mais il n'inhibe pas les enzymes AmpC ou les metallo-beta-lactamases. Le tazobactam potentialise le spectre antibiotique de la piperacilline pour y inclure de nombreuses bacteries productrices de beta-lactamases qui ont acquis une resistance a la piperacilline seule.

PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES:
Les concentrations maximales de piperacilline et tazobactam apres administration de 4g /0,5g dans 30 minutes par perfusion intraveineuse sont respectivement 298pg / ml et 34pg /ml. La Piperacilline et le Tazobactam sont environ 30% lies aux proteines plasmatiques. La liaisondes proteines a la Piperacilline ou au Tazobactam s'effectue par la presence d'autres composes.

La liaison a la proteine metabolite au Tazobactam est negligeable.
Piperacilline /Tazobactam est largement distribue dans les tissus et les fluides corporels, y compris les muqueuses intestinales, la vesicule biliaire, les poumons, la bile et les os. Les concentrations moyennes dans les tissus sont generalement de 50 a100% de celles du plasma. Sa repartition dans le liquide cephalorachidien est faible chez les sujets meningitiques, comme avec d'autres penicillines.

Piperacilline est metabolise en un desethyl microbiologiquement actif. Tazobactam est metabolise en un seul metabolite microbiologiquement inactif.
La Piperacilline et le Tazobactam sont elimines par les reins par filtration glomerulaire et secretion tubulaire. Piperacilline est rapidement excrete sous forme inchangee, avec 68% de la dose administree apparaissant dans l'urine. Tazobactam et son metabolite sont elimines principalement par excretion renale avec 80% de la dose administree apparaissant sous forme inchangee et le reste sous forme de metabolite. Piperacilline/tazobactam et desethyl /piperacilline sont egalement secretes dans la bile.

CONTRE-INDICATIONS:
L'hypersensibilite a la substance active et a tout autre agent antibacterien a la penicilline ou a l'un des excipients. Une reaction allergique severe a toute substance active et aux autres beta lactamines (la famille des cephalosporines, carbapenemes ou monobactames).

AVERTISSEMENT ET PRECAUTIONS D'EMPLOI:
- L'utilisation de Piperacilline / Tazobactam chez les patients doit tenir compte de la pertinence d'utilisation de la penicilline semi-synthetique, de la severite de l'infection et de la prevalence de la resistance a tout autre agent antibacterien.
- Avant le traitement avec Piperacilline / Tazobactam, une enquete minutieuse doit etre menee sur des reactions d'hypersensibilite aux penicillines, aux beta-lactamines (cephalosporines, carbapenemes ou monobactames) et aux autres allergenes. Des reactions d'hypersensibilite occasionnelles et fatales (anaphylactoides y compris les chocs anaphylactiques) ont ete rapportees chez certains patients recevant la penicilline, y compris Piperacilline /Tazobactam. Ces reactions sont plus f'Tequentes chez les patients ayant des antecedents de sensibilite a de multiples allergenes. Des reactions d'hypersensibilite severes necessitent ainsi l'arret de l'antibiotherapie. Des mesures d'urgence par l'utilisation d'epinephrine doivent etre instituees.
- La colite pseudomembraneuse peut se manifester par une diarrhee severe et persistante entrainant ainsi une menace de vie. L'apparition des symptomes de cette colite pseudomembraneuse peut survenir pendant ou apres le traitement par l'antibacterien. Dans ce cas, le traitement par Piperacilline / Tazobactam doit etre interrompu.
- Le traitement par Piperacilline / Tazobactam peut entrainer l'apparition de certains organismes resistants pouvant engendrer des surinfections.
- Des manifestations hemorragiques ont ete mentionnees chez certains patients recevant des antibiotiques beta-lactamines. Ces reactions sont parfois liees a des anomalies des tests de coagulation, tels que la duree de la coagulation, l'agregation plaquettaire et le temps de prothrombine et sont plus susceptibles chez des patients d'insuffisance renale. En cas de manifestations hemorragiques, l'antibiotherapie doit etre arretee et le traitement approprie institue.
- La leucopenie et la neutropenie peuvent apparaitre, surtout pendant un traitement prolonge. Dans ce cas, revaluation periodique de la fonction hematopoietique doit etre effectuee.
- Au cours du traitement avec d'autres penicillines, des complications neurologiques sous forme de convulsions peuvent se produire lorsque des doses elevees sont administrees, surtout chez les patients d'insuffisance renale.
- Chaque flacon de Piperacilline/ Tazobactam 4 g/0,5 g contient 9,39 mmol (216 mg) de sodium. Ceci doit etre pris en consideration chez les patients suivant un regime controle en sodium.
- L'hypokaliemie peut survenir chez certains patients ayant des reserves de potassium bas ou ceux recevant des medicaments concomitants pouvant abaisser ce taux de potassium. Dans ce cas l'utilisation d'un electrolyte peut etre recommandee chez ces patients.

EFFETS INDESIRABLES:
Les effets indesirables les plus frequemment rapportes (survenant chez 1 a 10 patients sur 100) sont la diarrhee, les nausees, les vomissements et une eruption cutanee.
- **Infections et infestations:** surinfection de la candidose.
- **Affections hematologiques et du systeme lymphatique:** Leucopenie, Neutropenie, thrombocytopenie, anemie, l'anemie hemolytique, purpura, epistaxis, le temps de saignement prolonge, eosinophilie, agranulocytose, Pencytopenie, temps de cephaline activee prolongee, Le temps de prothrombine prolonge, Test de Coombs positif, thrombocytemie.
- **Affections du systeme immunitaire:** Hypersensibilite, Reactions anaphylactiques / anaphylactoides (y compris les chocs).
- **Affection du metabolisme et de la nutrition:** Hypokaliemie,diminution totale de la glycemie, de l'albumine, et des proteines dans le sang.
- **Affections du systeme nerveux:** Cephalees, insomnia.
- **Affections vasculaires:** Hypotension, thrombophlebite, phlebite, rinqage.
- **Affections gastro-intestinales:** diarrhee, vomissements, nausees, jaunisse, stomatite, conspiration, dyspepsia, colite pseudo-membraneuse, douleurs abdominals.
- **Affections hepatobiliaires:** augmentation d'alanine amino transferase, augmentation d'aspartate d'aminotransferase, Hepatite, augmentation de la bilirubine, de la phosphatase alcaline sanguine et de gamma glutamyl transferase.
- **Affections cutanees et des tissus sous-cutanes:** eruption y compris eruption maculo-papuleuse, Urticaire, prurit, erytheme multiforme, dermatite bulleuse, exanthema, necrolyse epidermique toxique, syndrome de Stevens Johnson.
- **Affections des tissus conjonctifs et squelettiques:** Arthralgie, myalgie.
- **Affections renales et urinaires:** Augmentation de la creatinine dans le sang, insuffisance renale, nephrite tubulo intestinale, Augmentation de l'uree sanguine.
- **Affections generales et au site d'injection:** Pyrexie, reactions au site d'injection, Frissons.

INTERACTIONS:
- **Interaction avec le probenecide:** L'administration simultanee du probenecide et de Piperacilline/Tazobactam a une demi-vie et une clairance renale inferieure a la fois pour Piperacilline/ Tazobactam. Cependant, le niveau des concentrations plasmatiques du medicament n'est pas affecte.
- **Interaction avec des anticoagulants:** En cas d'utilisation simultanee dheparine, des anticoagulants oraux et d'autres medicaments pouvant affecter le systeme de coagulation du sang, y compris la fonction des thrombocytes, des tests appropries sur la coagulation doivent etre effectues et regulierement controles.
- **Interaction avec les non-depolarisants myorelaxants:** L'utilisation concomitante de la Piperacilline avec le vecuronium entraine une prolongation du blocage neuromusculaire. En raison de leurs mecanismes d'actions similaires, il est a noter que le blocage neuromusculaire produit par l'un des relaxants musculaires non depolarisants peut etre prolongee en presence de la Piperacilline.
- **Interaction avec le methotrexate:** La Piperacilline peut reduire l'excretion du methotrexate. Les taux seriques doivent etre surveilles chez les patients sous methotrexate.
- **Interaction avec des aminosides:** La Piperacilline, seule ou avec le Tazobactam, ne modifient pas la pharmacocinetique de la tobramycine chez des sujets a fonction renale normale. La pharmacocinetique de Piperacilline/Tazobactam et son metabolite ne sont egalement pas modifies par l'utilisation de la tobramycine. L'inactivation de la Tobramycine et la Gentamicine par la Piperacilline a ete mentionnee chez des patients presentant une insuffisance renale severe.
- **Interaction avec la vancomycine:** Aucune interaction pharmacocinetique n'a ete observee entre la Piperacilline / Tazobactam et la vancomycine.
- **Interaction avec les resultats des tests de laboratoire:** Les methodes non enzymatiques de mesure du glucose urinaire peuvent conduire a des resultats faussement positifs, comme avec d'autres penicillines. Par consequent, la mesure du glucose urinaire enzymatique est requise selon le traitement avec Piperacilline / Tazobactam. Un certain nombre des methodes de la proteine d'urine chimique peuvent conduire a des resultats faussement positifs. La mesure de la proteine avec des batons d'immersion n'est pas affectee.
  Le test de Coombs direct peut etre positif.

SURDOSAGE:
Symptomes: Les rapports post-commercialisation ont revele qu'il y a eu surdosage avec Piperacilline / Tazobactam. La majorite de ces effets sont notamment des nausees, des vomissements et de la diarrhee qui ont ete rapportes avec des doses habituelles recommandees. Les patients peuvent eprouver la neuromusculaire excitabilite ou des convulsions si des doses elevees sont administrees par voie intraveineuse (En particulier en cas d'insuffisance renale).
Traitement: En cas de surdosage, le traitement doit etre interrompu. Aucun antidote specifique n'est connu. Le traitement doit etre symptomatique selon l'infection. En cas d'urgence, toutes les mesures necessaires sont indiquees comme dans le cas de la Piperacilline. Les concentrations seriques excessives de la Piperacilline ou le Tazobactam sont reduites par hemodialyse.

STOCKAGE:
A conserver au-dessous de 30°C. A l'abri de la lumiere. A garder hors de portee des enfants.

DUREE DE CONSERVATION:
Flacon non ouvert: 24 mois.
La solution reconstituee avec un solvant compatible est stable pendant 24 heures sous une temperature ambiante de 25° C et pour 48 heures lorsqu'elle est conservee dans un refrigerateur entre 2 a 8°C. D'un point de vue microbiologique, les solutions reconstituees et diluees doivent etre immediatement utilisees. Dans le cas contraire, la duree et les conditions de conservation avant utilisation sont a la responsabilite de l'utilisateur. La reconstitution et la

FABRIQUE PAR -
GEPACH INTERNATIONAL
B-13, Chand Society, Juhu Church Road, Mumbai - 400 049, India.

P0970