

SORTIE DE LA RÉSERVE HOSPITALIÈRE - 2004

TAZOCILLINE®

pipéracilline/tazobactam

PH
T_≤+25°C

Commercialisation en ville : juin 2006

Disponible auprès des grossistes répartiteurs

Liste I

Remboursement SS : 65 %

Présentation	Prix	Code CIP
TAZOCILLINE® 2 g/250 mg, poudre pour solution pour perfusion IV, un flacon	12,66 €	369 192.1
TAZOCILLINE® 4 g/500 mg, poudre pour solution pour perfusion IV, un flacon	21,43 €	369 194.4

SMR Important dans le traitement des infections dues aux germes reconnus sensibles

ASMR Apport thérapeutique important dans la prise en charge des infections sévères et des infections à germes multi-résistants

L'association pipéracilline/tazobactam (Tazocilline®) est un antibiotique appartenant à la famille des bêta-lactamines.

- La pipéracilline est une pénicilline, du type uréidopénicilline. Elle bloque la synthèse du peptidoglycane, principal constituant de la paroi bactérienne.
- Le tazobactam n'a pas d'activité antibactérienne. C'est un dérivé de l'acide pénicillanique, inhibiteur des bêta-lactamases. Il étend le spectre d'activité de la pipéracilline en inhibant les bêta-lactamases, enzymes responsables d'une inactivation de la pipéracilline.

L'association pipéracilline/tazobactam (Tazocilline®) permet la prise en charge de diverses infections sévères ou à germes multi-résistants. Son spectre d'action est large, couvrant la plupart des espèces bactériennes à Gram positif et à Gram négatif, aérobies et anaérobies, impliquées en pathologie humaine. En ville, cet antibiotique est destiné aux patients atteints d'infections à germes résistants, souvent d'origine nosocomiale et pouvant bénéficier d'emblée d'un traitement en ambulatoire ou en relais d'un traitement instauré à l'hôpital, ainsi qu'à la prise en charge de l'infection broncho-pulmonaire à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose.

L'association pipéracilline/tazobactam (Tazocilline®) est indiquée dans les infections dues aux germes reconnus sensibles, notamment dans leurs manifestations respiratoires basses, urinaires à l'exclusion des prostatites, intra-abdominales et biliaires, cutanées et en cas d'épisodes fébriles chez les patients neutropéniques. Il n'existe pas de documentation d'efficacité de pipéracilline/tazobactam pour certaines infections, telles que les prostatites, méningites ou ostéo-arthrites posant des problèmes spécifiques de diffusion de l'antibiotique et de l'inhibiteur.

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

1. Conditions de prescription et de dispensation

■ Mentions réglementaires

- ▶ Prescription hospitalière (PH)
- ▶ Vérifier la qualification du prescripteur (médecin hospitalier)
- ▶ Reporter sur l'ordonnancier le nom de l'établissement et du prescripteur, ainsi que la spécialité de ce dernier

■ Contre-indications

- ▶ Allergie aux bêta-lactamines (pénicillines et céphalosporines) ou à l'inhibiteur des bêta-lactamases (tazobactam)
- ▶ Association de pipéracilline/tazobactam dans la même seringue ou dans le même flacon de perfusion ou selon une administration simultanée par une perfusion en Y avec un aminoside, car inactivation de l'aminoside par l'association pipéracilline/tazobactam
- ▶ Association de pipéracilline/tazobactam avec toute autre molécule dont la compatibilité n'a pas été établie
- ▶ Association de pipéracilline/tazobactam dans une solution de bicarbonate de sodium, ou avec des produits dérivés du sang, et d'hydrolysats d'albumine
- ▶ **Excipient à effet notoire** : Aucun

■ Interactions médicamenteuses

Association déconseillée

- ▶ **Méthotrexate** : Augmentation des effets de la toxicité hématologique du méthotrexate (inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par les pénicillines)

Associations à prendre en compte

- ▶ **Anticoagulants oraux** : Risque de déséquilibre de l'INR chez les patients sous anticoagulants oraux, sans qu'il soit possible de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue de ce déséquilibre. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque
- ▶ Tobramycine
- ▶ Vancomycine

■ Grossesse et allaitement

- ▶ **Grossesse** : L'association pipéracilline/tazobactam n'est à envisager que si nécessaire
- ▶ **Allaitement** : L'association pipéracilline/tazobactam peut être utilisée bien que la pipéracilline passe dans le lait maternel. En cas de survenue de troubles digestifs chez le nourrisson (diarrhée, candidose) ou d'éruption cutanées, interrompre ou suspendre l'allaitement jusqu'à la fin du traitement

■ Précautions d'emploi

- ▶ Avec les amino-pénicillines : Risque accru d'accidents cutanés en cas d'infections par les virus du groupe herpès et de mononucléose infectieuse
- ▶ Tenir compte de la teneur en sodium du produit : 256 mg de sodium par flacon de 4 g/500 mg de l'association pipéracilline/tazobactam ; 128 mg de sodium par flacon de 2 g/250 mg de l'association pipéracilline/tazobactam

■ En pratique

- ▶ L'association pipéracilline/tazobactam peut être remise dans un emballage ordinaire
- ▶ Délivrer :
 - de l'eau pour préparations injectables ou une solution de NaCl 0,9 % (10 ml pour la présentation 2 g/250 mg et 20 ml pour la présentation 4 g/500 mg) pour reconstitution
 - des poches de glucose 5 % ou une solution de NaCl 0,9 % pour diluer la solution ainsi reconstituée

2. Conseils au patient

■ Posologie

- ▶ L'association pipéracilline/tazobactam s'administre en perfusion intra-veineuse de 30 minutes
- ▶ **Chez l'adulte** : La posologie usuelle est de 4 g/500 mg toutes les 8 heures (soit 12 g/1,5 g de pipéracilline/tazobactam par jour). La posologie dépend de la sévérité et de la localisation de l'infection, ainsi que du poids du malade. Elle peut être augmentée jusqu'à 4 g/500 mg toutes les 6 heures (soit 16 g/2 g de pipéracilline/tazobactam par jour)
- ▶ **Chez l'enfant de plus de 12 ans** : La posologie est de 240 mg/30 mg à 320 mg/40 mg/kg/jour de pipéracilline/tazobactam, répartis en 3 à 4 perfusions

⚠ Adaptation posologique chez l'insuffisant rénal

- ▶ La posologie doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine (tableau 1)

Tableau 1. Adaptation posologique de pipéracilline/tazobactam (Tazocilline®) en fonction de la clairance de la créatinine

Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose maximale quotidienne recommandée
> 40	Pas d'ajustement posologique
20 - 40	1 injection de 4 g/500 mg toutes les 8 heures
< 20 et hémodialyse	1 injection de 4 g/500 mg toutes les 12 heures

- ▶ Chez le patient hémodialysé et après chaque séance d'hémodialyse : Une administration supplémentaire de 2 g/250 mg
- ▶ Chez le sujet âgé dont la clairance de la créatinine est supérieure à 40 ml/min : Pas de modification posologique
- ▶ Chez le sujet âgé dont la clairance de la créatinine est inférieure à 40 ml/min : Même adaptation posologique que pour les insuffisants rénaux

■ Modalités d'administration

- ▶ Reconstituer chaque flacon de l'association pipéracilline/tazobactam dans de l'eau pour préparations injectables ou dans une solution de NaCl à 0,9 %, (flacon de 2 g/250 mg dans 10 ml, flacon de 4 g/500 mg dans 20 ml)
- ▶ Diluer la solution ainsi reconstituée dans une poche de 50 ou 100 ml de glucose à 5 % ou d'une solution de NaCl à 0,9 %
- ▶ Administrer en perfusion de 30 minutes

Remarque : la solution Ringer-lactate isotonique est compatible avec l'association pipéracilline/tazobactam contenant de l'EDTA

■ Observance

- ▶ Respecter les horaires d'injection

■ Conservation

- ▶ $T \leq +25^{\circ} \text{C}$
- ▶ Utiliser la solution injectable reconstituée immédiatement

■ Suivi thérapeutique

- ▶ En cas de survenue de manifestation allergique : Arrêter le traitement
- ▶ En cas de saignements (en particulier chez les insuffisants rénaux) : Arrêter l'antibiotique et contacter le prescripteur
- ▶ Chez des patients ayant une kaliémie basse et recevant une thérapeutique susceptible de la diminuer : Contrôler régulièrement l'ionogramme pour détecter le risque d'hypokaliémie
- ▶ En cas de leucopénies et neutropénies (particulièrement lors de traitements prolongés) : Contrôler périodiquement la numération de la formule sanguine

Interactions avec des examens biologiques

- ▶ Glycosurie : Réaction faussement positive selon les méthodes de dosage

■ Effets indésirables les plus fréquents

Liste complète – voir RCP

Fréquents (1 à 10 %)

- ▶ Troubles cutanés : Rash, érythème, assez nombreuses réactions cutanées de type allergique, prurit, urticaire
- ▶ Troubles gastro-intestinaux : Diarrhées, nausées, vomissements

Cas particuliers

- ▶ Chez les patients atteints de mucoviscidose, le traitement par la pipéracilline a été associé à une augmentation de l'incidence de la fièvre et des rashes
- ▶ L'administration de fortes posologies de bêta-lactamines, en particulier chez l'insuffisant rénal, peut entraîner des encéphalopathies (troubles de la conscience, mouvements anormaux, crises convulsives)

■ Gestion des déchets

- ▶ Conformément à la circulaire de la DHOS du 13/02/06, les déchets ne doivent en aucun cas être déposés aux ordures ménagères
- ▶ Les médicaments non utilisés (MNU) sont à rapporter à la pharmacie dans leur conditionnement d'origine pour destruction selon le circuit défini en vigueur
- ▶ La gestion des déchets est sous la responsabilité du professionnel de santé réalisant l'administration

3. Caractéristiques du médicament

■ Médicaments à même visée thérapeutique

- ▶ Tout antibiotique de même spectre d'activité anti-microbienne ou de spectre voisin, administré par voie parentérale

■ Place dans la stratégie thérapeutique

- ▶ L'association pipéracilline/tazobactam est utilisée dans le traitement de certaines infections sévères, à l'exception des méningites. Elle est parfois utilisée dans certains protocoles de traitement probabiliste des épisodes fébriles au cours des neutropénies chimio-induites.
- ▶ L'association pipéracilline/tazobactam est également l'un des principaux antibiotiques recommandés dans la prise en charge de l'infection broncho-pulmonaire à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose

■ Population cible

- ▶ Patients atteints d'infections à germes résistants, souvent d'origine nosocomiale et pouvant bénéficier d'un traitement par l'association pipéracilline/tazobactam en ambulatoire d'emblée ou pour la poursuite de leur traitement instauré à l'hôpital : pas de données
- ▶ Patients atteints de mucoviscidose et porteurs d'infections à germes multi-résistants, en particulier à *Pseudomonas aeruginosa*, traités en ambulatoire : 2500 à 3000 patients/an

4. Abréviations

ASMR	Amélioration du service médical rendu : correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament. La Commission de la Transparence évalue le niveau d'ASMR, cotée de I (majeure) à IV (mineure). Une ASMR de niveau V (équivalent à « pas d'ASMR ») signifie absence de progrès thérapeutique
EDTA	Acide éthylène-diamine-tétraacétique
INR	Rapport normalisé international
IV	Intraveineuse
MNU	Médicament non utilisé
PH	Prescription hospitalière
SMR	Service médical rendu : correspond à l'intérêt clinique d'un médicament en fonction de sa place dans la stratégie thérapeutique et de son apport en termes de santé publique. La Commission de la Transparence évalue cet intérêt clinique, qui peut être important, modéré, faible ou insuffisant pour être pris en charge par la collectivité
T	Température de conservation

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) est disponible sur le site de l'Afssaps : <http://afssaps.sante.fr>

Les avis de la transparence, comme l'ensemble des publications de la HAS, sont disponibles sur le site de la Haute Autorité de Santé : www.has-sante.fr

Wyeth Pharmaceuticals France
Tél : 01 41 02 70 00