

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

10 juin 2009

PIPERACILLINE-TAZOBACTAM ORCHID EUROPE 2 g/250 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion

B/1 (CIP 388 452-5)

PIPERACILLINE-TAZOBACTAM ORCHID EUROPE 4 g/500 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion

B/1 (CIP 388 454-8)

Laboratoires HOSPIRA FRANCE

Pipéracilline-tazobactam

Code ATC : J01CR05

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière

Date de l'AMM : 25 /09/ 2008 (procédure décentralisée)

Motif de la demande : Inscription collectivités

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Pipéracilline-tazobactam

1.2. Indication

« Pipéracilline/tazobactam est indiqué dans le traitement des infections bactériennes locales et/ou systémiques modérées à sévères dans lesquelles la bêta-lactamase produite par la bactérie est suspectée ou a été détectée, telles que :

➤ **Chez l'adulte, l'adolescent et le sujet âgé**

- Pneumonies nosocomiales
- Infections urinaires compliquées (y compris pyélonéphrite)
- Infections intra-abdominales
- Infections de la peau et des tissus mous
- Infections bactériennes chez les patients adultes neutropéniques

➤ **Chez l'enfant (2 -12 ans)**

- Infections bactériennes chez les enfants neutropéniques

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

1.3. Posologie

« L'association pipéracilline/tazobactam peut être administrée par injection intraveineuse lente (3 à 5 minutes) ou par perfusion intraveineuse lente (20 à 30 minutes). Pour les instructions de reconstitution, voir rubrique 6.6 du RCP.

Généralement, le traitement d'infections diverses dues à des organismes sensibles à la pipéracilline et à des organismes sensibles à pipéracilline/tazobactam ne nécessite pas d'autre antibiotique.

Chez les patients atteints de pneumonies nosocomiales et chez les patients neutropéniques souffrant d'infections, pipéracilline/tazobactam peut être associé à un aminoside. Dans ce cas, pipéracilline/tazobactam et l'aminoside doivent être administrés à des doses thérapeutiques.

Les patients neutropéniques présentant des signes d'infection (par exemple fièvre) doivent recevoir immédiatement des antibiotiques avant les résultats d'analyses médicales.

➤ **Adultes et enfants de plus de 12 ans avec une fonction rénale normale**

La posologie usuelle pour les adultes et les enfants de plus de 12 ans est de 4000 mg/500 mg (pipéracilline/tazobactam) toutes les 8 heures.

La posologie totale quotidienne dépend de la sévérité et de la localisation de l'infection et peut varier de 2000 mg/250 mg (pipéracilline/tazobactam) à 4000 mg/500 mg (pipéracilline/tazobactam) toutes les 6 à 8 heures.

En cas de neutropénie, la posologie recommandée est de 4000 mg/500 mg (pipéracilline/tazobactam) toutes les 6 heures en association avec un aminoside.

➤ **Personnes âgées avec une fonction rénale normale**

Pipéracilline/tazobactam peut être utilisé à la même posologie que celle utilisée chez l'adulte sauf en cas d'insuffisance rénale (voir ci-dessous).

➤ **Insuffisance rénale chez les adultes, les personnes âgées et les enfants (de plus de 40 kg)**

Chez les insuffisants rénaux, la dose intraveineuse doit être ajustée en fonction du degré de l'insuffisance rénale. Les doses quotidiennes recommandées sont :

Clairance de la créatinine (ml/min)	Posologie maximale recommandée quotidienne pipéracilline/tazobactam	
	Totale	Doses d'ajustement
20-80	12 g/1,5 g/jour	4000 mg/500 mg x 8h
<20	8 g/1 g/jour	4000 mg/500 mg x 12h

Chez les patients hémodialysés, la posologie quotidienne maximale sera de 8 g/1g. Comme l'hémodialyse filtre 30%-50% de la pipéracilline en 4 heures, après chaque séance d'hémodialyse, une administration supplémentaire de 2000 mg/250 mg sera faite.

Chez les patients présentant une atteinte rénale et une insuffisance hépatique, la mesure des taux sériques de pipéracilline/tazobactam fournira une indication supplémentaire pour ajuster la posologie.

➤ **Enfants âgés de 2 à 12 ans avec une fonction rénale normale**

L'association pipéracilline/tazobactam est seulement recommandée dans le traitement des enfants neutropéniques.

Neutropénie

Pour les enfants pesant moins de 40 kg, la dose devra être ajustée à 90 mg/kg (pipéracilline/tazobactam 80 mg/10 mg) administrée toutes les 6 heures, en association avec un aminoside, en n'excédant pas une dose de pipéracilline/tazobactam de 4000 mg/500 mg toutes les 6 heures.

➤ **Insuffisance rénale chez les enfants âgés de 2 à 12 ans (ou masse corporelle inférieure à 40 kg)**

Chez les enfants présentant une insuffisance rénale, la posologie devra être ajustée au degré du dysfonctionnement rénal actuel suivant :

Clairance de la créatinine (ml/min)	Posologie recommandée de pipéracilline/tazobactam	Fréquence	Posologie maximale quotidienne
≥40	Aucun ajustement posologique nécessaire		
20-29	90 mg (pipéracilline/tazobactam 80 mg/10 mg)/kg	× 8 h	12 g/1,5 g/jour
<20	90 mg (pipéracilline/tazobactam 80 mg/10 mg)/kg	× 12 h	8 g/1 g/jour

Pour les enfants pesant moins de 50 kg sous hémodialyse, la dose recommandée est de 45 mg (pipéracilline/tazobactam 40 mg/5 mg)/kg toutes les 8 heures.

Les informations sur la posologie (ci-dessus) sont seulement une approximation. Chaque patient doit être étroitement suivi pour des signes de toxicité dus au médicament. La posologie et l'intervalle entre les prises doivent être ajustés en conséquence.

➤ **Enfants de moins de 2 ans**

L'association pipéracilline/tazobactam ne doit pas être utilisée chez l'enfant de moins de 2 ans compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité.

➤ **Insuffisance hépatique**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

➤ **Durée du traitement**

La durée du traitement doit être adaptée à la sévérité de l'infection, à l'évolution clinique et bactériologique du patient.

Lors des infections sévères, le traitement avec pipéracilline/tazobactam doit être poursuivi pendant 48 heures jusqu'à résorption des symptômes cliniques ou de la fièvre. »

2 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
--

2.1. Service médical rendu

Ces spécialités sont des génériques de TAZOCILLINE 2g/250 mg et TAZOCILLINE 4 g/500 mg, poudre pour solution pour perfusion.

La Commission note l'existence d'une différence entre le RCP du princeps (TAZOCILLINE) et celui de ces génériques, sur les points suivants (cf. annexe 1) :

- indications (le libellé et l'extension à l'enfant de 2-12 ans neutropénique)
- posologies (notamment chez l'enfant à partir de 12 ans)
- et modalités d'administration.

Si cette situation entérine des pratiques, elle peut être source de confusion et de mésusage.

Le service médical rendu de ces spécialités est important dans les indications du princeps (cf. annexe 1). Dans les autres situations (notamment dans l'extension d'indication à l'enfant de 2-12 ans neutropénique), la commission ne peut se prononcer sur le niveau de SMR en l'absence de données cliniques.

2.2. Amélioration du service médical rendu

Absence d'amélioration service médical rendu (ASMR V) par rapport à TAZOCILLINE 2g/250 mg et TAZOCILLINE 4 g/500 mg, poudre pour solution pour perfusion.

2.3. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications actuellement remboursables du princeps.

Annexe 1

Tableau comparatif : RCP de TAZOCILLINE (pipéracilline-tazobactam) et ses médicaments génériques

<u>TAZOCILLINE (princeps)</u> <u>Génériques avec RCP identiques à celui du princeps :</u> <u>PIPERACILLINE-TAZOBACTAM MERCK</u> (AMM : 10/09/2007) <u>PIPERACILLINE-TAZOBACTAM DELBERT</u> (AMM : 16/10/2008) <u>PIPERACILLINE-TAZOBACTAM TEVA</u> (AMM : 12/01/2009) <u>(AMM : Procédures nationales)</u>	<u>Génériques avec RCP différents de celui princeps</u> <u>PIPERACILLINE-TAZOBACTAM ORCHID EUROPE</u> (AMM : 25/09/2008) <u>PIPERACILLINE-TAZOBACTAM SANDOZ</u> (AMM : 28/10/2008) <u>PIPERACILLINE-TAZOBACTAM KABI</u> (AMM : 12/02/2009) <u>(AMM : Procédures décentralisées)</u>
<u>Indications :</u> Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques du produit. Elles sont limitées aux infections dues aux germes reconnus sensibles, notamment dans leurs manifestations : · respiratoires basses, · urinaires à l'exclusion des prostatites, · intra-abdominales et biliaires, · cutanées, · 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.	<u>Indications</u> Pipéracilline/tazobactam est indiqué dans le traitement des infections bactériennes locales et/ou systémiques modérées à sévères dans lesquelles la bêta-lactamase produite par la bactérie est suspectée ou a été détectée, telles que : <u>Chez l'adulte, l'adolescent et le sujet âgé</u> ☐ Pneumonies nosocomiales ☐ Infections urinaires compliquées (y compris pyélonéphrite) ☐ Infections intra-abdominales ☐ Infections de la peau et des tissus mous ☐ Infections bactériennes chez les patients adultes neutropéniques <u>Chez l'enfant (2 -12 ans)</u> ☐ Infections bactériennes chez les enfants neutropéniques.
<u>Posologie</u> <u>Mode d'administration</u> Elle sera administrée au cours d'une perfusion de 30 min.	<u>Posologie</u> <u>Mode d'administration</u> L'association pipéracilline/tazobactam peut être administrée par injection intraveineuse lente (3 à 5 minutes) ou par perfusion intraveineuse lente (20 à 30 minutes). Pour les instructions de reconstitution, voir rubrique 6.6 du RCP Généralement, le traitement d'infections diverses dues à des organismes sensibles à la pipéracilline et à des organismes sensibles à pipéracilline/tazobactam ne nécessite pas d'autre antibiotique. Chez les patients atteints de pneumonies nosocomiales et chez les patients neutropéniques souffrant d'infections, pipéracilline/tazobactam peut être associé à un aminoside. Dans ce cas, pipéracilline/tazobactam et l'aminoside doivent être administrés à des doses thérapeutiques. Les patients neutropéniques présentant des signes d'infection (par exemple fièvre) doivent

Posologie

➤ **Chez l'adulte**

La posologie usuelle est de 4 g/500 mg (pipéracilline/tazobactam) toutes les 8 heures, soit 12 g/1,5 g (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 4g/500 mg (pipéracilline/tazobactam) toutes les 6 heures, soit 16 g/2 g (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 par kg par jour de pipéracilline et de tazobactam, répartis en 3 à 4 perfusions.

➤ **En cas d'insuffisance rénale :**

Clairance de la créatinine ml/min	Dose maximale recommandée quotidienne
> 40	Pas d'ajustement
20-40	12 g (pipéracilline) - 1,5 g (tazobactam) répartis en 3 injections (4 g/500 mg x 8 h)
< 20 et hémodialyse	8 g (pipéracilline) - 1 g (tazobactam) répartis en 2 injections (4 g/500 mg x 12 h)

Chez le patient hémodialysé, la posologie quotidienne sera de 8 g/1 g, en deux administrations à 12 heures d'intervalle ; après chaque séance d'hémodialyse, une administration supplémentaire de 2 g/250 mg sera faite.

Chez les sujets âgés dont la clairance de la créatinine est supérieure à 40 ml/min, pas de modifications posologiques ; si elle est inférieure à 40 ml/min, l'adaptation sera la même que pour les insuffisants rénaux.

Information sur l'administration de l'association de pipéracilline/tazobactam et des aminosides

En raison de l'inactivation *in vitro* des aminosides par les bêta-lactamines, l'administration de l'association pipéracilline/tazobactam contenant de l'édétate disodique (EDTA) et des aminosides doit se faire séparément.

L'association pipéracilline/tazobactam contenant de l'EDTA et les

recevoir immédiatement des antibiotiques avant les résultats d'analyses médicales.

Posologie

➤ **Adultes et enfants de plus de 12 ans avec une fonction rénale normale**

La posologie usuelle pour les adultes et les enfants de plus de 12 ans est de 4000 mg/500 mg (pipéracilline/tazobactam) toutes les 8 heures.

La posologie totale quotidienne dépend de la sévérité et de la localisation de l'infection et peut varier de 2000 mg/250 mg (pipéracilline/tazobactam) à 4000 mg/500 mg (pipéracilline/tazobactam) toutes les 6 à 8 heures.

En cas de neutropénie, la posologie recommandée est de 4000 mg/500 mg (pipéracilline/tazobactam) toutes les 6 heures en association avec un aminoside.

➤ **Enfants âgés de 2 à 12 ans avec une fonction rénale normale**

L'association pipéracilline/tazobactam est seulement recommandée dans le traitement des enfants neutropéniques.

Neutropénie

Pour les enfants pesant moins de 40 kg, la dose devra être ajustée à 90 mg/kg (pipéracilline/tazobactam 80 mg/10 mg) administrée toutes les 6 heures, en association avec un aminoside, en n'excédant pas une dose de pipéracilline/tazobactam de 4000 mg/500 mg toutes les 6 heures.

➤ **Personnes âgées avec une fonction rénale normale**

Pipéracilline/tazobactam peut être utilisé à la même posologie que celle utilisée chez l'adulte sauf en cas d'insuffisance rénale (voir ci-dessous).

➤ **Insuffisance rénale chez les adultes, les personnes âgées et les enfants (de plus de 40 kg)**

Chez les insuffisants rénaux, la dose intraveineuse doit être ajustée en fonction du degré de l'insuffisance rénale. Les doses quotidiennes recommandées sont :

Clairance de la créatinine (ml/min)	Posologie maximale recommandée quotidienne pipéracilline/tazobactam	
	Totale	Doses d'ajustement
20-80	12 g/1,5 g/jour	4000 mg/500 mg x 8h
<20	8 g/1 g/jour	4000 mg/500 mg x 12h

Chez les patients hémodialysés, la posologie quotidienne maximale sera de 8 g/1g. Comme l'hémodialyse filtre 30%-50% de la pipéracilline en 4 heures, après chaque séance d'hémodialyse, une administration supplémentaire de 2000 mg/250 mg sera faite.

Chez les patients présentant une atteinte rénale et une insuffisance hépatique, la mesure

aminosides doivent être reconstitués et dilués séparément lorsqu'un traitement concomitant avec les aminosides est indiqué. Une administration simultanée de l'association pipéracilline/tazobactam contenant de l'EDTA et d'aminoside par une perfusion en Y peut entraîner une inactivation de l'aminoside par l'association pipéracilline/tazobactam (cf. 6.2 Incompatibilités).

des taux sériques de pipéracilline/tazobactam fournira une indication supplémentaire pour ajuster la posologie.

➤ **Insuffisance rénale chez les enfants âgés de 2 à 12 ans (ou masse corporelle inférieure à 40 kg)**

Chez les enfants présentant une insuffisance rénale, la posologie devra être ajustée au degré du dysfonctionnement rénal actuel suivant :

Clairance de la créatinine (ml/min)	Posologie recommandée de pipéracilline/tazobactam	Fréquence	Posologie maximale quotidienne
≥40	Aucun ajustement posologique nécessaire		
20-29	90 mg (pipéracilline/tazobactam 80 mg/10 mg)/kg	× 8 h	12 g/1,5 g/jour
<20	90 mg (pipéracilline/tazobactam 80 mg/10 mg)/kg	× 12 h	8 g/1 g/jour

Pour les enfants pesant moins de 50 kg sous hémodialyse, la dose recommandée est de 45 mg (pipéracilline/tazobactam 40 mg/5 mg)/kg toutes les 8 heures.

Les informations sur la posologie (ci-dessus) sont seulement une approximation. Chaque patient doit être étroitement suivi pour des signes de toxicité dus au médicament. La posologie et l'intervalle entre les prises doivent être ajustés en conséquence.

➤ **Enfants de moins de 2 ans**

L'association pipéracilline/tazobactam ne doit pas être utilisée chez l'enfant de moins de 2 ans compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité.