

■ Pipéracilline pour injection, USP

Fioles de 2 g, 3 g et 4 g

Antibiotique

MODES D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La pipéracilline est une β -lactamine semi-synthétique qui exerce son action bactéricide en inhibant la synthèse de la cloison et de la paroi des cellules bactériennes. On a observé que la pipéracilline a une affinité particulièrement élevée pour PLP-3 et une affinité élevée pour PLP-1A, -1B et -2 de *Escherichia coli* et *Pseudomonas*. Ces résultats indiquent que les enzymes participant à la synthèse de la paroi cellulaire (PLP-1A, -1B) et de la cloison (PLP-3) et au maintien de l'intégrité de la structure de la bactérie constituent les foyers d'action primaires de la pipéracilline. L'élimination de la pipéracilline se fait surtout (60 à 80 %) par filtration glomérulaire et excrétion tubulaire, et le médicament est excrété tel quel dans l'urine. La demi-vie d'élimination moyenne est de 54 minutes après l'administration de 2 grammes et de 63 minutes après l'administration de 6 grammes. La demi-vie d'élimination double chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée, et augmente de cinq à six fois dans le cas d'une insuffisance grave.

INDICATIONS ET USAGES CLINIQUES

La Pipéracilline pour injection est recommandée pour le traitement des infections générales et locales causées par des souches sensibles des bactéries aérobies et anaérobies gram-négatives et gram-positives énumérées plus loin. En raison de son champ d'action étendu, la Pipéracilline pour injection est également indiquée pour le traitement des infections mixtes et pour le traitement empirique des infections graves quand on soupçonne la présence d'agents pathogènes sensibles à la pipéracilline comme cause de la maladie.

- LES INFECTIONS INTRA-ABDOMINALES, y compris les infections hépatobiliaires et chirurgicales causées par *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, les entérocoques, *Clostridium* et espèces, les cocci anaérobies et *Bacteroides* et espèces, y compris *B. fragilis*.
- LES INFECTIONS URINAIRES (avec et sans complications) causées par *Escherichia coli*, *Klebsiella* et espèces, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* et les entérocoques.
- LES INFECTIONS GYNÉCOLOGIQUES, y compris l'endométrite et la pelvipéritonite causées par *Bacteroides* et espèces, y compris *B. fragilis*, les cocci anaérobies, *Neisseria gonorrhoeae*, et les entérocoques (*Streptococcus faecalis*).
- LA SEPTICÉMIE, y compris la bactériémie causée par *Escherichia coli*, *Klebsiella* et espèces, *Serratia* et espèces, *Proteus mirabilis*, *S. pneumoniae*, les entérocoques, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides* et espèces, et les cocci anaérobies.
- LES INFECTIONS DES VOIES RESPIRATOIRES INFÉRIEURES causées par *Escherichia coli*, *Klebsiella* et espèces, *Enterobacter* et espèces, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* et espèces, *Haemophilus influenzae*, *Bacteroides* et espèces, et les cocci anaérobies. Malgré une amélioration chez les patients atteints de fibrose kystique, l'élimination durable des bactéries n'est pas nécessairement réalisée.
- LES INFECTIONS DE LA PEAU ET DE SA STRUCTURE causées par *Escherichia coli*, *Klebsiella* et espèces, *Serratia* et espèces, *Acinetobacter* et espèces, *Enterobacter* et espèces, *Pseudomonas aeruginosa*,

Proteus et espèces produisant de l'indole, *Proteus mirabilis*, *Bacteroides* et espèces, y compris *B. fragilis*, les cocci anaérobies, et les entérocoques.

- LES INFECTIONS DES OS ET DES ARTICULATIONS causées par *Pseudomonas aeruginosa*, les entérocoques, *Bacteroides* et espèces, et les cocci anaérobies.
- L'urétrite non compliquée causée par *Neisseria gonorrhoeae*.

On devrait prélever des cultures appropriées avant d'entreprendre le traitement. On peut toutefois instituer un traitement empirique en attendant les résultats des épreuves de sensibilité. Il faudra ensuite adapter le traitement en fonction des résultats de ces tests.

INFECTIONS MIXTES

La Pipéracilline pour injection s'est également avérée cliniquement efficace pour le traitement de diverses infections causées par des streptocoques, y compris le streptocoque β -hémolytique du groupe A et *Streptococcus pneumoniae*. Alors que les infections causées par ces micro-organismes sont habituellement traitées avec des pénicillines à champ d'action plus restreint, la pipéracilline peut traiter efficacement les infections mixtes mettant en cause les agents pathogènes mentionnés ci-dessus et d'autres micro-organismes sensibles à la pipéracilline. La Pipéracilline pour injection peut être administrée à titre d'agent unique dans certaines situations où habituellement on aurait eu recours à deux antibiotiques.

GÉNÉRALITÉS

L'efficacité de la Pipéracilline pour injection a aussi été démontrée dans les cas d'infections causées par des micro-organismes résistants à d'autres pénicillines, à certains aminosides et aux céphalosporines.

Traitement d'association avec d'autres antibiotiques

On a démontré la synergie *in vitro* entre la pipéracilline et certains aminosides dans certaines souches bactériennes. La Pipéracilline pour injection a été utilisée avec succès avec des aminosides, surtout chez les patients dont les réactions immunitaires sont altérées. Les deux médicaments ont été administrés à pleine dose thérapeutique. La Pipéracilline pour injection peut être associée en toute sécurité à une pénicilline résistante à la pénicillinase, p. ex., à de l'oxacilline dans le cas d'infections mixtes après avoir isolé le *Staphylococcus aureus* producteur de β -lactamase ainsi que des micro-organismes sensibles à la pipéracilline. Il est possible d'administrer la Pipéracilline pour injection et une céphalosporine simultanément, à condition de vérifier à l'aide d'épreuves *in vitro* l'effet synergique ou de potentialisation de l'action antibactérienne de ces deux antibiotiques. D'après les données *in vitro*, on ne doit pas administrer de la céfoxitine avec de la pipéracilline dans les cas d'infections où la présence de micro-organismes produisant des β -lactamases déclenchables est soupçonnée ou confirmée.

CONTRE-INDICATIONS

Réactions allergiques à toute pénicilline et/ou céphalosporine lors d'un traitement antérieur.

Lorsqu'elle a été reconstituée avec la lidocaïne pour injection intramusculaire, la Pipéracilline pour injection est contre-indiquée chez les patients hypersensibles aux anesthésiques locaux du type amide.

MISES EN GARDE

On a signalé des réactions graves, parfois mortelles, d'hypersensibilité (anaphylactiques) chez des patients soumis à une antibiothérapie aux pénicillines. Les personnes ayant des antécédents de sensibilité à de multiples allergènes sont davantage susceptibles de présenter ces réactions. Des manifestations de sensibilité croisée aux pénicillines et aux céphalosporines ont été signalées chez certains sujets. Avant d'instaurer un traitement par Pipéracilline pour injection, on doit procéder à une recherche précise relativement aux réactions antérieures d'hypersensibilité aux pénicillines, aux céphalosporines et aux autres allergènes.

Dans le cas d'une réaction allergique, il faut interrompre l'administration de l'antibiotique. Il convient d'avoir à portée de la main les agents habituels (antihistaminiques, amines pressives et corticostéroïdes).

DES RÉACTIONS ANAPHYLACTOÏDES GRAVES EXIGENT UN TRAITEMENT D'URGENCE À L'ÉPINÉPHRINE.

ADMINISTRER AU BESOIN DE L'OXYGÈNE, DES STÉROÏDES PAR VOIE INTRAVEINEUSE; ASSURER LE DÉGAGEMENT DES VOIES AÉRIENNES, AVEC INTUBATION AU BESOIN. On a rapporté des cas d'entérocolite muco-membraneuse, de gravité faible à dangereuse pour la vie, associée à l'utilisation d'antibiotiques avec presque tous les agents antibactériens, dont la pipéracilline. Il est important d'envisager ce diagnostic si des cas significatifs de diarrhée ou de colite surviennent durant le traitement. Les cas de gravité faible seront généralement résolus par l'arrêt du traitement seul. Toutefois, dans l'éventualité de cas d'intensité modérée à grave, on devrait envisager de les traiter à l'aide de liquides et d'électrolytes, d'un supplément protéinique et d'un médicament antibactérien oral efficace contre *Clostridium difficile* (p. ex., la vancomycine orale).

PRÉCAUTIONS

Tout comme les autres antibiotiques du groupe des pénicillines, la Pipéracilline pour injection est peu toxique; on conseille toutefois de procéder à des examens périodiques, afin de déceler tout dérèglement organique (rénal, hépatique ou hématopoiétique) pouvant se produire au cours d'un traitement de longue durée.

Des hémorragies se sont produites chez des patients qui recevaient des β -lactamines, y compris la pipéracilline. Ces réactions ont parfois été associées à des anomalies des épreuves de coagulation comme le temps de coagulation, l'agrégation plaquettaire et le temps de Quick, et sont susceptibles de survenir plus souvent chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Si une leucopénie importante ou des hémorragies surviennent, il y a lieu d'interrompre l'administration de la Pipéracilline pour injection et d'instaurer le traitement approprié. Se rappeler qu'il est possible que des micro-organismes résistants et des surinfections apparaissent, surtout au cours d'un traitement de longue durée. Si cela se produit, il faut prendre les mesures appropriées. Comme dans le cas des autres pénicillines, les patients peuvent présenter de l'excitabilité neuromusculaire ou des convulsions si des doses supérieures aux doses recommandées sont administrées par voie intraveineuse. La pipéracilline n'étant pas excrétée par voie strictement rénale mais également par voie biliaire, elle peut être utilisée à dose réduite (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**) chez les patients dont la fonction rénale est gravement restreinte et chez les patients qui ont souffert de réactions néphrotoxiques à d'autres médicaments. La Pipéracilline pour injection est un composé monosodique renfermant 1,85 milliéquivalents (42,5 mg) de Na⁺ par gramme en fonction du poids moléculaire (voir **RENSEIGNEMENTS D'ORDRE PHARMACEUTIQUE**). Il faut tenir compte de ce fait dans le traitement des patients demandant un apport sodique limité. Procéder à des déterminations périodiques des électrolytes chez les patients dont les réserves de potassium sont faibles, et se rappeler la possibilité d'une hypokaliémie chez les patients dont les réserves potassiques sont probablement faibles et qui reçoivent des diurétiques ou qui sont en cytothérapie. Au cours d'un traitement prolongé, surveiller les électrolytes et l'état cardiaque des patients dont la fonction cardiaque est altérée. Les antimicrobiens administrés en doses élevées pendant de courtes périodes pour traiter la gonorrhée peuvent masquer ou retarder l'apparition des symptômes de la syphilis en période d'incubation. Par conséquent, avant le traitement, on devra aussi examiner les patients atteints de gonorrhée afin de dépister une éventuelle syphilis. De plus, on effectuera des tests sérologiques et des prélèvements pour examen à l'ultramicroscope chez les patients soupçonnés de chancre syphilitique. Dans tous les cas où l'on soupçonne la coexistence d'une syphilis, on devra pratiquer des tests sérologiques mensuels pendant au moins quatre mois. On a associé l'apparition d'éruptions morbilliformes à l'administration de certaines pénicillines (ampicilline, amoxicilline) dans certains cas de mononucléose infectieuse. Par conséquent, utiliser la Pipéracilline pour injection avec précaution dans le traitement des infections causées par des micro-organismes sensibles chez les patients atteints de mononucléose infectieuse. Comme dans le cas des autres pénicillines semi-synthétiques, on a associé le traitement par Pipéracilline pour injection à une incidence accrue de fièvre et d'éruptions chez les patients atteints de fibrose kystique. Étant donnée son instabilité chimique, la Pipéracilline pour injection ne devrait pas être administrée par voie intraveineuse avec des solutions ne contenant que du bicarbonate de soude (voir la section **INCOMPATIBILITÉ**).

La Pipéracilline pour injection ne doit pas être ajoutée à des dérivés sanguins.

Interactions médicamenteuses

L'association de la Pipéracilline pour injection à un aminoside *in vitro* peut entraîner une inactivation importante de l'aminoside ainsi utilisé. L'administration simultanée de probénécide produit des concentrations sériques de pipéracilline plus élevées et plus durables. Si on administre la Pipéracilline pour injection en association avec un autre antibiotique, on ne doit pas mélanger les deux médicaments dans la même solution, mais les administrer séparément. L'usage clinique de la pipéracilline tôt en postopératoire a été impliqué dans la prolongation du blocage neuromusculaire par le vécuronium. Lors d'une étude clinique contrôlée, on a rapporté que les uréidopénicillines, dont la pipéracilline, prolongent l'action du vécuronium. Il est indiqué d'user de prudence lorsque la pipéracilline est utilisée en période périopératoire avec le vécuronium et d'autres agents analogues de blocage neuromusculaire.

Grossesse et allaitement

Bien que des études de reproduction effectuées chez les rates et les souris n'aient révélé aucun effet toxique sur le fœtus ni altération de la fertilité par suite de l'administration d'une dose jusqu'à 4 fois supérieure à la dose humaine, l'innocuité de la Pipéracilline pour injection chez la femme enceinte n'a pas été établie. Étant donné que les études sur la reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire la nature de la réponse chez l'humain, ce médicament ne devrait être administré durant la grossesse qu'en cas de besoin nettement réel. On a constaté que ce produit traversait le placenta chez les rates. On devra exercer une certaine prudence si on administre la Pipéracilline pour injection aux mères qui allaitent. Le produit est éliminé en faible concentration dans le lait maternel.

Pédiatrie

La posologie chez les enfants de moins de 12 ans n'a pas encore été établie.

EFFETS INDÉSIRABLES

La Pipéracilline pour injection est habituellement bien tolérée. Les effets secondaires les plus fréquents ont été d'ordre local, à la suite d'une injection intraveineuse ou intramusculaire. Les effets secondaires suivants peuvent survenir :

Réactions locales

Au cours d'essais cliniques auprès d'adultes, on a observé des thrombophlébites chez 2,5 % des patients. Ces réactions sont davantage susceptibles de se produire si la solution injectée par voie intraveineuse n'est pas assez diluée. Des douleurs, de l'érythème ou de l'induration sont survenus au point d'injection chez 1 % des patients. Des ecchymoses, des thromboses veineuses profondes et des hématomes constituent les réactions moins fréquentes.

Réactions d'hypersensibilité

On a observé des éruptions et/ou le prurit chez 2,3 % des patients, ainsi que de la fièvre d'origine thérapeutique chez 2 % des sujets. (Nota : L'incidence des éruptions et de la fièvre est plus élevée chez les patients atteints de fibrose kystique.) Les réactions moins fréquentes comprenaient éruptions vésiculaires et tests de Coombs positifs. Il est rare qu'on ait signalé des réactions anaphylactoides (voir **MISES EN GARDE**). Quelques rares cas de manifestations dermatologiques telles que l'érythème polymorphe et le syndrome de Stevens-Johnson ont été signalés.

Effets gastro-intestinaux

On a observé de la diarrhée et des selles molles chez 3 % des patients. Les autres effets survenus moins fréquemment comprennent des vomissements, des nausées et de la diarrhée sanguinolente. Les colites pseudo-membraneuses n'ont que rarement été signalées.

Effets hépatiques

Des augmentations des enzymes hépatiques [LDH, TGO (SGOT), TGP (SGPT)], l'hyperbilirubinémie et de rares cas d'hépatite cholestatique.

Effets rénaux

Des augmentations de la créatinine ou de l'azote uréique du sang (BUN), et de rares cas de néphrite interstitielle.

Effets sur le système nerveux central

Céphalées, étourdissements, fatigue. Convulsions à doses élevées.

Effets d'ordre lymphatique et sanguin

On a rapporté des cas de leucopénie réversible, de neutropénie, de thrombocytopénie et/ou d'éosinophilie, des hémorragies et des diminutions du temps de Quick. Tout comme dans le cas des autres bêta-lactamines, la leucopénie (neutropénie) réversible risque davantage de survenir chez les patients qui suivent un traitement de longue durée à doses élevées ou un traitement d'association avec des médicaments qui suscitent cette réaction.

Électrolytes sériques

Chez les sujets atteints de troubles hépatiques et chez ceux soumis à une cytothérapie ou recevant des diurétiques, on a signalé de rares manifestations de diminution des concentrations sériques de potassium avec l'administration de doses élevées de Pipéracilline pour injection.

Effets musculo-squelettiques

Relaxation musculaire prolongée dans de rares cas.

Autres effets

La surinfection, y compris la candidose, et des manifestations hémorragiques.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

On ne connaît aucun antidote spécifique autre que le traitement d'appoint habituel. L'hémodialyse peut réduire les concentrations sériques excessives de pipéracilline. Comme dans le cas des autres pénicillines, des convulsions ou une excitabilité neuromusculaire se sont produites après l'injection de doses intraveineuses massives. On peut apporter les mesures d'appoint habituelles, y compris l'administration de phénytoïne et de barbituriques ou d'autres anticonvulsifs. On a administré des doses quotidiennes de pipéracilline d'au moins 24 g à des sujets humains sans observer d'effets indésirables.

Voir la section **MISES EN GARDE** pour le traitement des réactions d'hypersensibilité.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

POSOLOGIE

On peut administrer la Pipéracilline pour injection par voie intramusculaire ou intraveineuse (en injection répartie sur 3 à 5 minutes ou par perfusion). Il faut déterminer la posologie et la voie d'administration selon la gravité de l'infection et l'état du patient. Dans le cas d'infections graves, la posologie habituelle de la Pipéracilline pour injection est de 3 à 4 g aux 4 à 6 heures, en perfusion administrée sur 20 à 30 minutes. On devra alors utiliser la voie intraveineuse. La dose quotidienne maximum chez l'adulte est de 24 g par jour, bien qu'on ait déjà administré des doses plus élevées.

| POSOLOGIE RECOMMANDÉE | | |
|--|---|----------------------------|
| Type d'infection | Posologie quotidienne totale habituelle | Fréquence d'administration |
| Infections graves comme la septicémie, la pneumonie nosocomiale, les infections intra-abdominales causées par des aérobies et des anaérobies. Les infections gynécologiques et les infections de la peau et des tissus mous. | 12 à 18 g i.v. (200 à 300 mg/kg) | Aux 4 à 6 heures |
| Infections urinaires compliquées | 8 à 16 g i.v. (125 à 200 mg/kg) | Aux 6 à 8 heures |
| Infections urinaires non compliquées et la plupart des pneumonies extrahospitalières | 6 à 8 g i.m. ou i.v. (100 à 125 mg/kg) | Aux 6 à 12 heures |
| Urétrites gonococciques non compliquées | 2 g i.m.* | Dose unique |

*Un gramme de probénécide administré oralement 1/2 heure avant l'injection.

| POSOLOGIE DANS LES CAS D'INSUFFISANCE RÉNALE (ADULTES) | | | | | |
|--|--------------------|------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|--------------------------|
| Degré d'insuffisance rénale | Créatinine | | Infection urinaire (non compliquée) | Infection urinaire (compliquée) | Infection générale grave |
| | Clairance (mL/min) | Concentration sérique (mg %) | | | |
| Peu grave | > 40 | 1,5 à 3,0 | S/O** | S/O** | S/O** |
| Moyen | 20 à 40 | 3,1 à 5,0 | S/O** | 9 g/jour (3 g q 8 h) | 12 g/jour (4 g q 8 h) |
| Grave | < 20 | > 5 | 6 g/jour (3 g q 12h) | 6 g/jour (3 g q 12 h) | 8 g/jour (4 g q 12 h) |
| Patients subissant une hémodialyse *** | | | | | 6 g/jour (2 g q 8 h) |

S/O** Pas d'ajustement nécessaire.
 *** L'hémodialyse élimine 30 à 50 % du médicament en 4 heures. Une dose supplémentaire de 1 g de la Pipéracilline pour injection doit être administrée après chaque période de dialyse. Pour les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique ou d'obstruction des voies biliaires, il est recommandé de mesurer les concentrations sériques de la Pipéracilline pour injection afin d'adapter la posologie en conséquence.

Nourrissons et enfants

La posologie pour les nourrissons et les enfants de moins de 12 ans n'a pas encore été établie.

Durée du traitement

La durée moyenne d'un traitement par Pipéracilline pour injection est de 7 à 10 jours, sauf dans les cas d'infections gynécologiques, où elle est de 3 à 10 jours; déterminer la durée du traitement selon l'évolution bactériologique et clinique du patient. Certaines infections, comme l'ostéomyélite, peuvent exiger des traitements beaucoup plus longs. Dans la plupart des infections aiguës, on devrait poursuivre le traitement pendant au moins 48 à 72 heures après la disparition des symptômes. Dans le cas d'infections à streptocoque bêta-hémolytique du groupe A, on devra poursuivre l'antibiothérapie pendant au moins 10 jours afin de réduire le risque de rhumatisme articulaire aigu ou de glomérulonéphrite.

ADMINISTRATION

Injection intramusculaire

L'injection intramusculaire devrait être limitée à 2 g par site d'injection. Cette voie d'administration a été d'abord utilisée dans le traitement de patients souffrant d'inflammation des voies urinaires et de gonorrhées non compliquées. L'injection doit être donnée dans le quadrant externe supérieur du muscle fessier (c.-à-d., le *gluteus maximus*). Si les résultats des examens bactériologiques et cliniques l'indiquent, administrer quotidiennement par voie intramusculaire 6 à 8 g de la Pipéracilline pour injection en doses fractionnées pour commencer le traitement. En outre, on peut envisager l'administration intramusculaire du produit comme traitement d'entretien après avoir obtenu une amélioration bactériologique et clinique avec la Pipéracilline pour injection administrée par voie intraveineuse. N'utiliser le muscle deltoïde que s'il est bien formé, et ne le faire qu'avec précaution afin d'éviter de blesser le nerf radial. Ne pas donner les injections intramusculaires dans le tiers moyen ou inférieur du bras.

Injection intraveineuse (bolus)

La solution reconstituée devrait être injectée lentement sur une période de 3 à 5 minutes afin d'éviter l'irritation veineuse le plus possible.

Perfusion intraveineuse

La perfusion devrait être répartie sur une période de 20 à 40 minutes ou devrait être pratiquée de façon intermittente sur une période de 30 minutes à 2 heures. Durant la perfusion, il est souhaitable de discontinuer la solution intraveineuse primaire.

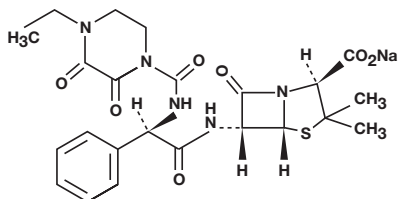
RENSEIGNEMENTS D'ORDRE PHARMACEUTIQUE

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : pipéracilline sodique

Dénomination chimique : sel monosodique
6-[[[(4-éthyle-2,3-dioxo-1-pipérazinyle)carbonyl]amino]phénylacétyl]amino]-3,3-diméthyle-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-acide carboxylique.

Formule développée :



Formule moléculaire : C₂₃H₂₆N₅NaO₇S

Masse moléculaire : 539,54

Description : La pipéracilline sodique est une poudre cristalline, hygroscopique et lyophilisée, de couleur blanche à blanc cassé, qui est hydrosoluble. Dissoute, elle produit une solution variant d'incolore à jaune pâle. Le pH de la solution aqueuse est de 5,5 à 7,5. Son point de fusion est compris entre 185 °C et 187 °C. Très soluble dans l'eau, elle est peu soluble dans l'éthanol, très peu soluble dans l'acétone et presque insoluble dans le chloroforme et l'éther.

Composition : Les fioles contiennent la quantité de pipéracilline sodique stipulée sur l'étiquetage du produit. La teneur en sodium (Na⁺), basée sur le poids moléculaire, est de 1,85 mEq/g (42,5 mg/g).

Pipéracilline pour injection en fioles de 2 g : chaque fiole contient de la pipéracilline sodique équivalant à 2 g de pipéracilline base.

Pipéracilline pour injection en fioles de 3 g : chaque fiole contient de la pipéracilline sodique équivalant à 3 g de pipéracilline base.

Pipéracilline pour injection en fioles de 4 g : chaque fiole contient de la pipéracilline sodique équivalant à 4 g de pipéracilline base.

STABILITÉ ET RECOMMANDATION DE CONSERVATION

Conservé les fioles de la Pipéracilline pour injection à température ambiante contrôlée, entre 15 et 30 °C.

RECONSTITUTION

POUR ADMINISTRATION INTRAMUSCULAIRE :

Solutions recommandées pour la reconstitution :

Solution aqueuse stérile pour injection

| TABLEAU DE RECONSTITUTION | | | |
|---------------------------|--------------------|-----------------------------------|--|
| Format de fiole | Quantité à ajouter | Quantité disponible approximative | Concentration disponible approximative |
| 2 g | 4,0 mL | 5,0 mL | 0,4 g/mL |
| 3 g | 6,0 mL | 7,5 mL | 0,4 g/mL |
| 4 g | 8,0 mL | 10,0 mL | 0,4 g/mL |

Bien agiter jusqu'à la dissolution du produit.

Remarque : On ne doit pas administrer plus de 2 g de pipéracilline par site d'injection intramusculaire. L'injection doit être donnée dans le quadrant externe supérieur du muscle fessier (c.-à-d., le *gluteus maximus*).

POUR INJECTION OU PERFUSION INTRAVEINEUSE :

Pour l'injection ou la perfusion intraveineuse, reconstituer la Pipéracilline pour injection avec une solution aqueuse stérile pour injection.

| TABLEAU DE RECONSTITUTION | | | |
|---------------------------|--------------------|-----------------------------------|--|
| Format de fiole | Quantité à ajouter | Quantité disponible approximative | Concentration disponible approximative |
| 2 g | 10 mL | 11 mL | 0,18 g/mL |
| 3 g | 15 mL | 17 mL | 0,18 g/mL |
| 4 g | 20 mL | 22 mL | 0,18 g/mL |

Bien agiter jusqu'à la dissolution du produit.

On peut diluer davantage la solution préparée à la quantité désirée (au moins 15 mL/g pour la perfusion) au moyen des solutions intraveineuses et des solutions d'addition pour perfusion intraveineuse énumérées ci-dessous.

Solutions intraveineuses

Dextrose à 5 % dans une solution aqueuse (D₅W)

Solution de chlorure de sodium à 0,9 % (SÉRUM PHYSIOLOGIQUE) [NS]

Dextrose à 5 % et chlorure de sodium à 0,9 % (D₅NS)

Soluté lactate de Ringer pour injection USP

Remarque : Étant donnée son instabilité chimique, la Pipéracilline pour injection ne devrait pas être administrée par voie intraveineuse avec des solutions ne contenant que du bicarbonate de soude. (Voir la section **INCOMPATIBILITÉ**.)

STABILITÉ DES SOLUTIONS

Des études ont confirmé la stabilité chimique (pH, puissance et clarté) des solutions pendant 24 heures à température ambiante et jusqu'à 72 heures au réfrigérateur. La Pipéracilline pour injection est stable dans des contenants en chlorure de polyvinyle (PVC) lorsqu'elle a été reconstituée avec les diluants recommandés et diluée davantage avec les solutions intraveineuses et les solutions d'addition indiquées.

INCOMPATIBILITÉ

La Pipéracilline pour injection ne doit pas être ajoutée à des dérivés sanguins. En raison de l'instabilité chimique de la Pipéracilline pour injection, on ne doit pas l'administrer par voie intraveineuse avec des solutions ne contenant que du bicarbonate de soude. Pour tous les produits pour usage parentéral, dans la mesure où la solution et le contenant le permettent, il faut examiner la solution pour injection avant de l'administrer afin d'en vérifier la limpidité et d'y déceler la présence de particules, précipités, coloration anormale ou fuite. Ne pas utiliser la solution si elle trouble ou si elle présente des particules, des précipités ou une décoloration, ou en cas de fuite. Jeter toute portion inutilisée.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

La Pipéracilline pour injection (pipéracilline sodique stérile) est présentée en fioles contenant des quantités de pipéracilline sodique équivalant à 2, 3 et 4 grammes de pipéracilline. Offerte en boîtes de 10 fioles.

Code de produit :

8685 10 fioles de 2 g

8690 10 fioles de 3 g

8695 10 fioles de 4 g

Le bouchon des fioles est exempt de latex de caoutchouc naturel.

ÉPREUVE DE SENSIBILITÉ (ANTIBIOGRAMMES) :

L'utilisation de la méthode des disques imprégnés de 100 mcg de pipéracilline, ou on mesure le diamètre des plages, donne une évaluation précise de la sensibilité *in vitro* des micro-organismes à la pipéracilline. On recommande la méthode suivante pour les disques servant à éprouver les antimicrobiens.* Les disques de 100 mcg de pipéracilline doivent être utilisés pour déterminer la sensibilité des micro-organismes à la pipéracilline. Avec ce type de méthode, un rapport de laboratoire indiquant « sensible » signifie que l'agent pathogène réagira vraisemblablement au traitement.

Un rapport indiquant « sensibilité intermédiaire » laisse supposer que l'agent pathogène sera sensible si on administre des doses élevées du médicament ou si l'infection est limitée aux tissus et aux liquides (p. ex., la bile, l'urine) où l'on obtient de fortes concentrations d'antibiotique. Un rapport indiquant « résistant » signifie que l'agent pathogène ne réagira probablement pas au traitement.

Dans le cas du disque de pipéracilline, une plage de 18 mm ou plus indique une sensibilité, une plage de 14 mm ou moins révèle que le micro-organisme est résistant et une plage de 15 à 17 mm indique une sensibilité de niveau intermédiaire (voir TABLEAU 1).

Les espèces *Haemophilus*, *Neisseria* et *Staphylococcus* qui donnent des plages ≥ 29 mm sont sensibles; les souches résistantes donnent des plages ≤ 28 mm. Les critères d'interprétation susmentionnés sont établis en fonction de l'utilisation de la méthode normalisée. La détermination de la sensibilité aux antibiotiques exige des méthodes rigoureuses. En effet, les antibiogrammes sont considérablement influencés si on utilise des méthodes différentes.

La méthode normalisée exige l'utilisation de micro-organismes témoins. Le disque de 100 mcg de pipéracilline devra donner des diamètres de plage entre 24 et 30 mm pour *Escherichia coli* ATCC n° 25922 et entre 25 et 33 mm pour *Pseudomonas aeruginosa* ATCC n° 27853.

Les méthodes de dilution comme celles décrites dans l'étude effectuée en collaboration internationale* et la norme approuvée par la NCCLS** ont été utilisées pour déterminer la sensibilité des micro-organismes suivants : *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* et espèces, *Acinetobacter* et espèces; ces organismes sont considérés sensibles si la concentration minimale inhibitrice (CMI) est inférieure ou égale à 16 mcg/mL et sont jugés résistants si la CMI est supérieure à 128 mcg/mL.

Les bactéries *Haemophilus* et *Neisseria* et espèces sont considérées sensibles si la CMI de la pipéracilline est inférieure ou égale à 1 mcg/mL. *Staphylococcus* et espèces sont jugés sensibles si la CMI de la pipéracilline est inférieure ou égale à 0,12 mcg/mL. (Voir TABLEAU 2.)

Lorsqu'on a isolé des micro-organismes anaérobies des foyers d'infection, on recommande d'utiliser d'autres épreuves comme la méthode des disques et du bouillon modifié***, afin de déterminer la sensibilité de ces micro-organismes à une prolifération lente.

| TABLEAU 1 Sensibilité <i>in vitro</i> d'après les disques de 100 mcg de pipéracilline | | | |
|--|---|---------------|-----------|
| BACTÉRIES | DISQUES DE PIPÉRACILLINE de 100 mcg Diamètre de la plage (millimètres) | | |
| | Sensible | Intermédiaire | Résistant |
| Toutes les bactéries à prolifération rapide sauf celles énumérées ci-dessous <i>Haemophilus</i> et espèces; <i>Neisseria</i> et espèces; <i>Staphylococcus</i> et espèces | ≥ 18 | 15 à 17 | ≤ 14 |
| | ≥ 29 | | ≤ 28 |

Si on détermine les concentrations minimales inhibitrices (CMI) par les méthodes de dilutions normalisées*, on recommande de suivre les indications du TABLEAU 2.

| TABLEAU 2 Sensibilité <i>in vitro</i> d'après la méthode de dilution avec bouillon ou gélose | | | |
|--|--|---------------|-------------|
| BACTÉRIES | PIPÉRACILLINE : CMI (mcg/mL) Modérément | | |
| | Sensible | Intermédiaire | Résistant |
| Toutes les bactéries, sauf celles énumérées ci-dessous <i>Haemophilus</i> et espèces; <i>Neisseria</i> et espèces; <i>Staphylococcus</i> et espèces | ≤ 16 | 32 à 64 | ≥ 128 |
| | ≤ 1 | | ≥ 1 |
| | $\leq 0,12$ | | $\geq 0,25$ |

* Norme approuvée par la NCCLS : M2-A3 (auparavant ASM-2)
Performance Standards for Antimicrobial Disc Susceptibility Tests, troisième édition.

+ Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica, Section B
Suppl. 217, 1971.

** Normes approuvées par la NCCLS : *M7-A Methods for Dilution, Antimicrobial susceptibility tests for Bacteria that grow Aerobically*, décembre 1985.

*** Wilkins, T.D. et Thiel, T. *Antimicrob. Agents Chemother.*
3:350-356 (mars) 1973.