

ANNEXE III

Resume des caracteristiques du produit, etiquetage et notice

Notez : Ce RCP, étiquetage et notice est la version validée au moment de la décision de la Commission.

Après la décision de la Commission, les autorités compétentes de l'Etat membre, en relation avec la l'Etat membre de référence, mettront à jour les informations du produit si nécessaire. Donc, ce RCP, étiquetage et notice ne peut pas nécessairement représenter le texte actuel.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tazocilline et noms associés (voir Annexe I) 2 g / 0,25 g poudre pour solution pour perfusion

Tazocilline et noms associés (voir Annexe I) 4 g / 0,5 g poudre pour solution pour perfusion

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient l'équivalent de 2 g de pipéracilline (sous forme de sel de sodium) et l'équivalent de 0,25 g de tazobactam (sous forme de sel de sodium).

Chaque flacon de Tazocilline 2 g / 0,25 g contient 5,58 mmol (128 mg) de sodium.

Chaque flacon contient l'équivalent de 4 g de pipéracilline (sous forme de sel de sodium) et l'équivalent de 0,5 g de tazobactam (sous forme de sel de sodium).

Chaque flacon de Tazocilline 4 g / 0,5 g contient 11,16 mmol (256 mg) 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

Tazocilline 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.

Tazocilline peut être utilisé dans la prise en charge des patients neutropéniques avec fièvre susceptible d'être liée à une infection bactérienne.

Enfants âgés de 2 à 12 ans

- Infections intra-abdominales compliquées

Tazocilline 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 Tazocilline 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	Tazocilline 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)

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

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Dose chez les 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 kg / toutes les 6 heures	Enfants neutropéniques avec fièvre susceptible 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.

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)	Tazocilline (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 Tazocilline 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.

Voie d'administration

Tazocilline 2 g / 0,25 g est administré par perfusion intraveineuse (pendant 30 minutes)

Tazocilline 4 g / 0,5 g est administré par perfusion intraveineuse (pendant 30 minutes).

Pour les instructions de reconstitution, voir 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.

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 débuter un traitement avec Tazocilline, 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.

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 pseudomembraneuses peut se produire pendant ou après le traitement antibactérien. Dans ces cas Tazocilline doit être arrêté.

Le traitement avec Tazocilline 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 peuvent se produire quand des doses élevées sont administrées, particulièrement chez les patients avec une fonction rénale insuffisante.

Chaque flacon de Tazocilline 2 g / 0,25 g contient 5,58 mmol (128 mg) de sodium et Tazocilline 4 g / 0,5 g contient 11,16 mmol (256 mg) de sodium. Cela doit être pris en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Une hypokaliémie peut apparaître chez les patients avec une kaliémie basse ou ceux recevant simultanément des médicaments hypokaliémisants un contrôle périodique du ionogramme peut être recommandé chez de tels patients.

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 oraux

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.

Probenécide

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

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 Tazocilline.

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 Tazocilline. 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 Tazocilline doivent être confirmés par d'autres méthodes de diagnostic.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas ou peu de données sur l'utilisation de Tazocilline 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. Pipéracilline/Tazobactam 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.

Fécondité

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

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	Fréquent ≥ 1/100, < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100	Rare ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Très rare (< 1/10 000)
Infections et infestations		Surinfection à candida		
Affections hématologiques et du système lymphatique		leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie	anémie, anémie hémolytique, purpura, épistaxis, allongement du temps de saignement, éosinophilie	agranulocytose, pancytopenie, allongement du temps de thromboplastine partiel, allongement du temps de prothrombine, test de Coombs direct positif, thrombocytemie
Affections du système immunitaire		hypersensibilité	réactions anaphylactiques/ anaphylactoïdes (y compris choc)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition				hypokaliémie, hypoglycémie, hypoalbuminémie, hypoprotéïnémie
Affections du système nerveux		céphalées, insomnie		
Affections vasculaires		hypotension, thrombophlébite, phlébite	rougeur	
Affections gastro-intestinales	diarrhée, vomissements, nausées	jaunisse, stomatite, constipation, dyspepsie	colite pseudo-membraneuse, douleur abdominale	
Affections hépatobiliaires		augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase	hépatite, augmentation de la bilirubinémie, augmentation des phosphatases alcalines, augmentation de la gamma glutamyl transférase	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	rash, y compris rash maculopapuleux	urticaire, prurit	érythème polymorphe, dermatite bulleuse, exanthème	Syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson
Affections musculo-squelettiques et systémiques			arthralgie, myalgie	

Classes de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100, < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100	Rare ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Très rare (< 1/10 000)
Affections du rein et des voies urinaires		augmentation de la créatininémie	insuffisance rénale, néphrite tubulointerstitielle	augmentation de l'urémie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		pyrexie, réaction au point d'injection	frissons	

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.

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. PROPriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique, Associations de pénicillines – inhibiteurs de beta-lactamase 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 metallo-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 traduisent 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 (2009-12-02, v 1). Pour les besoins des tests de sensibilité, la concentration de Tazobactam est fixée à 4 mg/l

Pathogène	Concentrations critiques selon les espèces ($S \leq R >$)
Entérobactéries	8/16
<i>Pseudomonas</i>	16/16
Anaérobies à Gram négatif et à Gram positif	8/16
Concentrations critiques non liées aux espèces	4/16

La sensibilité des streptocoques est déduite de la sensibilité aux pénicillines.

La sensibilité des staphylocoques est déduite de la sensibilité aux oxacillines.

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
<u>Micro-organismes aérobies à Gram-positif</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , méti-S [‡] <i>Espèces de Staphylococcus</i> , coagulase négative, méti-S <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococci du groupe B</i>
<u>Micro-organismes aérobies à Gram-négatif</u> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Haemophilus influenza</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i>
<u>Micro-organismes anaérobies à Gram-positif</u> <i>Espèces de Clostridium</i> <i>Espèces d'Eubacterium</i> <i>Espèces de Peptostreptococcus</i>
<u>Micro-organismes anaérobies à Gram-négatif</u> Groupe des <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Espèces de Fusobacterium</i> <i>Espèces de Porphyromonas</i> <i>Espèces de Prevotella</i>
ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES
<u>Micro-organismes aérobies à Gram-positif</u> <i>Enterococcus faecium</i> ^{§,+} <i>Streptococcus pneumonia</i> <i>Streptococcus du groupe viridans</i> <u>Micro-organismes aérobies à Gram-négatif</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> [§] <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Espèces d'Enterobacter</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumonia</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia ssp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Espèces de Serratia</i>
ESPECES NATURELLEMENT RESISTANTES (résistance acquise ≥10%)
<u>Micro-organismes aérobies à Gram-positif</u> <i>Corynebacterium jeikeium</i> <u>Micro-organismes aérobies à Gram-négatif</u> <i>Espèces de Legionella</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^{+,§}
<u>Autres micro-organismes</u>
<i>Chlamydophila pneumonia</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i>
[§] Espèces présentant une sensibilité intermédiaire naturelle. ⁺ Espèces pour lesquelles des taux élevés de résistance (plus de 50%) ont été observés dans un ou plusieurs secteurs/pays/régions dans l'UE. [‡] Tous les staphylococci méti-R sont résistants à pipéracilline/tazobactam

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 µg/ml et de 34 µg/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.

Elimination

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 augmentent 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 études précliniques 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

Edétate disodique (EDTA)
Acide citrique monohydraté

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 Tazocilline 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.

Tazocilline 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.

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

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

6.3 Durée de conservation

Flacons non ouverts : 3 ans

Solution reconstituée en flacon

La stabilité chimique et physique a été démontrée pour un maximum de 24 heures à 25°C et pendant 48 heures lorsque le produit est conservé au réfrigérateur entre 2 et 8°C, et reconstitué avec l'un des solvants compatibles pour la reconstitution (voir rubrique 6.6).

Solution diluée pour perfusion

Après reconstitution, la stabilité chimique et physique des solutions diluées pour perfusion a été démontrée pendant 24 heures à 25°C et pendant 48 heures avec une conservation au réfrigérateur entre 2 et 8°C, et une dilution avec l'un des solvants compatibles pour la dilution supplémentaire de la solution reconstituée aux volumes de dilution suggérés (voir rubrique 6.6).

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 12 heures entre 2 et 8°C, à moins que la reconstitution et la dilution aient été réalisées dans des conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

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 30 ml en verre de type I avec un bouchon en caoutchouc bromo-butyl et capsule de type « flip-off ».

Flacon de 70 ml en verre de type I avec un bouchon en caoutchouc bromo-butyl et capsule de type « flip-off ».

Présentations : 1, 5, 10, 12 ou 25 flacons par boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et 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. Agitez jusqu'à dissolution. Avec une agitation constante, 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
2 g / 0,25 g (2 g de pipéracilline et 0,25 g de tazobactam)	10 ml
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%
- Dextran 6% dans du chlorure de sodium 0,9%
- Ringer Lactate injectable
- Solution de Hartmann
- Ringer acetate
- Ringer acetate/malate

Co-administration avec les aminoglycosides

En raison de l'inactivation *in vitro* des aminoglycosides par les bêta-lactamines, il est recommandé d'administrer séparément Tazocilline et l'aminoglycoside. Tazocilline et l'aminoglycoside doivent être reconstitués et dilués séparément quand un traitement simultané avec des aminoglycosides est indiqué.

Dans le cas où une co-administration est recommandée, Tazocilline est compatible pour une co-administration simultanée par une perfusion en Y uniquement avec les aminoglycosides suivants dans les conditions suivantes :

Aminoglycoside	Dose de Tazocilline	Volume de diluant de Tazocilline (ml)	Intervalle de concentration d'aminoglycoside* (mg/ml)	Diluants acceptables
Amikacine	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	1,75 – 7,5	Chlorure de sodium 0.9% ou glucose 5%
Gentamicine	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	0,7 – 3,32	Chlorure de sodium 0.9% ou glucose 5%

* La dose d'aminoglycoside doit être adaptée au poids du patient, à la sévérité de l'infection (grave ou mettant en jeu le pronostic vital) et à la fonction rénale (clairance de la créatinine).

La compatibilité de Tazocilline avec d'autres aminoglycosides n'a pas été établie. Seuls les concentrations et les diluants pour l'amikacine et la gentamicine avec la dose de Tazocilline répertoriée dans le tableau ci-dessus ont été établis comme compatible pour une co-administration par une perfusion en Y. La co-administration simultanée en Y de toute autre manière que celle répertoriée ci-dessus peut entraîner une inactivation de l'aminoglycoside par Tazocilline.

Voir rubrique 6.2 pour les incompatibilités.

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

A usage unique. Jeter toute solution non utilisée.

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

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMERO(S) d'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter au niveau national]

9. DATE de premiere autorisation/de renouvellement de l'AUTORISATION

[A compléter au niveau national]

10. DATE de mise a jour du texte

[A compléter au niveau national]

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de :

ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

BOÎTE ET FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tazocilline et noms associés (voir Annexe I) 2 g / 0,25 g poudre pour solution pour perfusion

Tazocilline et noms associés (voir Annexe I) 4 g / 0,5 g poudre pour solution pour perfusion

Pipéracilline / tazobactam

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque flacon contient : 2 g de pipéracilline (sous forme de sel de sodium) et 0,25 g de tazobactam (sous forme de sel de sodium).

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).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Edétate disodique (EDTA) et acide citrique monohydraté.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 flacon avec poudre pour solution pour perfusion.

5 x 1 flacon avec poudre pour solution pour perfusion.

10 x 1 flacon avec poudre pour solution pour perfusion.

12 x 1 flacon avec poudre pour solution pour perfusion.

25 x 1 flacon avec poudre pour solution pour perfusion.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour utilisation intraveineuse après reconstitution et dilution.

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE
--

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
--

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

Médicaments soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[A compléter au niveau national]

NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Tazocilline
2 g / 0,25 g poudre pour solution pour perfusion
Tazocilline
4 g / 0,5 g poudre pour solution pour perfusion
pipéracilline / tazobactam

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice

1. Qu'est-ce que TAZOCILLINE et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser TAZOCILLINE ?
3. Comment utiliser TAZOCILLINE ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver TAZOCILLINE ?
6. Informations supplémentaires.

1. QU'EST-CE QUE TAZOCILLINE ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?

La pipéracilline appartient au groupe de médicaments connu sous le nom de « pénicillines à large spectre ». Elle peut tuer de nombreux types de bactéries. Le tazobactam peut empêcher certaines bactéries résistantes de survivre aux effets de la pipéracilline. Cela signifie que lorsque la pipéracilline et le tazobactam sont administrés ensemble, une plus grande variété de bactéries est tuée.

TAZOCILLINE est utilisé chez les adultes et les adolescents pour traiter des infections bactériennes telles que celles touchant les voies respiratoires inférieures (poumons), appareil urinaire (reins et vessie), abdomen, peau ou sang. TAZOCILLINE peut être utilisé pour traiter des infections bactériennes chez des patients ayant un faible nombre de globules blancs (résistance aux infections diminuée).

TAZOCILLINE est utilisé chez les enfants âgés de 2 à 12 ans pour traiter des infections de l'abdomen, telles que appendicite, péritonite (infection du liquide et des membranes des organes abdominaux), et infections de la vésicule biliaire. TAZOCILLINE peut être utilisé pour traiter des infections bactériennes chez des patients ayant un faible nombre de globules blancs (résistance aux infections diminuée).

Dans certaines infections graves, votre médecin peut envisager d'utiliser TAZOCILLINE en association avec d'autres antibiotiques.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER TAZOCILLINE ?

*N'utilisez jamais **TAZOCILLINE***

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la pipéracilline ou au tazobactam ou à l'un des autres composants contenus dans TAZOCILLINE.
- si vous êtes allergique (hypersensible) aux antibiotiques connus sous le nom de pénicillines, céphalosporines ou autres inhibiteurs de bêta-lactamases, comme vous pouvez être allergique à TAZOCILLINE.

*Faites attention avec **TAZOCILLINE***

- si vous avez des allergies. Si vous avez plusieurs allergies, assurez-vous d'en parler à votre médecin ou un autre professionnel de santé avant de recevoir ce produit.
- si vous souffrez de diarrhée avant, ou si vous développez une diarrhée pendant ou après votre traitement. Dans ce cas, assurez-vous d'en informer immédiatement votre médecin ou un autre professionnel de santé. Ne prenez pas de médicament pour la diarrhée sans avoir consulté au préalable votre médecin.
- si votre taux de potassium dans le sang est bas. Votre médecin peut vouloir vérifier l'état de vos reins avant que vous ne preniez ce médicament et peut effectuer des tests sanguins réguliers pendant votre traitement.
- si vous avez des problèmes de rein ou de foie, ou si vous êtes hémodialysés. Votre médecin peut vouloir vérifier l'état de vos reins avant que vous ne preniez ce médicament, et peut effectuer des tests sanguins réguliers pendant le traitement.
- si vous prenez certains médicaments (appelés anticoagulants) pour éviter un excès de caillots sanguins (voir aussi **Utilisation d'autres médicaments** dans cette notice) ou pour tout saignement inattendu survenant pendant le traitement. Dans ce cas, vous devez en informer immédiatement votre médecin ou un autre professionnel de santé.
- si des convulsions apparaissent pendant le traitement. Dans ce cas, vous devez en informer votre médecin ou autre professionnel de santé.
- si vous pensez que vous développez une nouvelle infection ou que l'infection s'aggrave. Dans ce cas, vous devez en informer votre médecin ou un autre professionnel de santé.

Enfants en dessous de 2 ans

L'utilisation de pipéracilline / tazobactam n'est pas recommandée chez l'enfant en dessous de l'âge de 2 ans compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité.

Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou un autre professionnel de santé. Certains médicaments peuvent interagir avec la pipéracilline et le tazobactam.

Ceux-ci incluent :

- Les médicaments pour la goutte (probénécide). Cela peut augmenter le temps qu'il faut à la pipéracilline et au tazobactam pour être éliminés de votre corps.
- Les médicaments pour fluidifier votre sang ou traiter les caillots sanguins (par ex. héparine, warfarine ou aspirine).
- Les médicaments utilisés pour relâcher vos muscles pendant une intervention chirurgicale. Parlez-en à votre médecin si vous allez avoir une anesthésie générale.
- Le méthotrexate (médicament utilisé pour traiter cancer, arthrite ou psoriasis). La pipéracilline et le tazobactam peuvent augmenter le temps qu'il faut au méthotrexate pour être éliminé de votre corps.
- Les médicaments qui diminuent le taux de potassium dans votre sang (par ex. comprimés favorisant la miction ou certains médicaments pour le cancer).
- Les médicaments contenant les antibiotiques tobramycine ou gentamycine. Parlez-en à votre médecin si vous avez des problèmes de rein.

Effet sur les tests de laboratoire

Dites à votre médecin ou au personnel du laboratoire que vous prenez TAZOCILLINE si vous avez à fournir du sang ou un échantillon d'urine.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, pensez que vous pouvez l'être ou essayez de l'être, parlez-en à votre médecin ou un autre professionnel de santé avant de recevoir ce produit. Votre médecin décidera si TAZOCILLINE vous est adapté.

La pipéracilline et le tazobactam peuvent passer chez le bébé *in utero* ou par le lait maternel. Si vous allaitez, votre médecin décidera si TAZOCILLINE est bon pour vous.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'utilisation de TAZOCILLINE ne devrait pas modifier l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Informations importantes concernant certains composants de **TAZOCILLINE**

TAZOCILLINE 2 g / 0,25 g contient 5,58 mmol (128 mg) de sodium.

TAZOCILLINE 4 g / 0,5 g contient 11,16 mmol (256 mg) de sodium.

Ceci est à prendre en compte si vous contrôlez votre apport alimentaire en sodium.

3. COMMENT UTILISER TAZOCILLINE ?

Votre médecin ou un autre professionnel de santé vous donnera ce médicament par une perfusion (perfusion pendant 30 minutes) dans l'une de vos veines. La dose de médicament donnée dépend du type d'infection à traiter, de votre âge et de votre fonction rénale.

Adultes et adolescents âgés de 12 ans ou plus âgés

La dose habituelle est de 4 g / 0,5 g de pipéracilline / tazobactam donnée toutes les 6-8 heures, laquelle est administrée dans une de vos veines (directement dans la circulation sanguine).

Enfants âgés de 2 à 12 ans

La dose habituelle pour les enfants avec infections abdominales est de 100 mg / 12,5 mg / kg de pipéracilline / tazobactam donnés toutes les 8 heures dans l'une de vos veines (directement dans la circulation sanguine). La dose habituelle pour les enfants avec un taux faible de globules blancs est de 80 mg / 10 mg / kg de pipéracilline / tazobactam donnés toutes les 6 heures dans l'une de vos veines (directement dans la circulation sanguine).

Votre médecin calculera la dose en fonction du poids de votre enfant mais la dose journalière n'excédera pas 4 g / 0,5 g de TAZOCILLINE.

Vous recevrez TAZOCILLINE jusqu'à ce que les signes de l'infection aient complètement disparus (5 à 14 jours).

Patients avec des problèmes de rein

Votre médecin peut avoir besoin de réduire la dose de TAZOCILLINE ou le rythme d'administration. Votre médecin peut aussi vouloir tester votre sang pour être sûr que votre traitement est à la bonne dose, particulièrement si vous prenez ce médicament pendant longtemps.

Si vous recevez plus de **TAZOCILLINE** que vous n'auriez dû
Comme vous recevrez TAZOCILLINE d'un médecin ou d'un autre professionnel de santé, il est peu probable que l'on vous donne une mauvaise dose. Cependant, si vous ressentez des effets indésirables, tels que convulsions, ou si vous pensez qu'on vous en a donné trop, veuillez en informer immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez de recevoir une dose de **TAZOCILLINE**
Si vous pensez qu'une dose de TAZOCILLINE ne vous a pas été administrée, veuillez en informer immédiatement votre médecin ou un autre professionnel de santé.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou un autre professionnel de santé.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, TAZOCILLINE peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou un autre professionnel de santé.

Les effets indésirables graves de TAZOCILLINE sont :

- gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou d'autres parties du corps
- essoufflement, respiration sifflante ou difficulté à respirer
- éruption cutanée sévère, urticaire ou démangeaisons de la peau
- coloration jaune des yeux ou de la peau
- altération des cellules sanguines (les signes comprennent : être essoufflé quand vous ne vous y attendez pas, urine rouge ou marron, saignements de nez, ecchymoses). Si vous remarquez l'un de ces effets mentionnés ci-dessus, consultez un médecin immédiatement. Pour connaître la fréquence de ces réactions, se référer aux informations ci-dessous.

Les effets indésirables éventuels sont énumérés selon les critères suivants :

- fréquent : atteint 1 à 10 patients sur 100
- peu fréquent : atteint 1 à 10 patients sur 1,000
- rare : atteint 1 à 10 patients sur 10,000
- très rare : atteint moins de 1 patient sur 10,000

Effets indésirables fréquents :

- diarrhée, vomissements, nausées
- éruptions cutanées

Effets indésirables peu fréquents :

- muguet
- diminution (anormale) du nombre des globules blancs dans le sang (leucopénie, neutropénie) et des plaquettes (thrombocytopénie)
- réaction allergique
- maux de tête, insomnie
- pression artérielle basse, inflammation des veines (ressentie comme une sensibilité exacerbée ou une rougeur dans la zone concernée)

- jaunisse (coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux), inflammation de la muqueuse de la bouche, constipation, indigestion, maux d'estomac
- augmentation de certains enzymes dans le sang (alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée)
- démangeaisons, urticaire
- augmentation dans le sang d'une substance issue du métabolisme musculaire (créatininémie augmentée)
- fièvre, réaction au site d'injection
- infection à levures (surinfection à candida)

Effets indésirables rares :

- diminution (anormale) du nombre des globules rouges dans le sang ou des pigments du sang / hémoglobine, diminution (anormale) du nombre des globules rouges dans le sang en raison d'une dégradation prématurée (anémie hémolytique), petites taches comme des bleus (purpura), saignement du nez (épistaxis) et allongement du temps de saignement, augmentation (anormale) de certains globules blancs dans le sang (éosinophiles)
- réaction allergique sévère (réaction anaphylactique/anaphylactoïde, y compris choc)
- rougeur de la peau
- une certaine forme d'infection du colon (colite pseudomembraneuse), douleurs abdominales
- inflammation du foie (hépatite), augmentation des produits de dégradation des pigments (bilirubine), augmentation de certains enzymes dans le sang (phosphatase alcaline du sang augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée)
- réactions cutanées avec rougeur et formation de lésions cutanées (exanthème, érythème polymorphe), réactions cutanées avec cloques (dermatite bulleuse)
- douleurs articulaires et musculaires
- défaillance des fonctions rénales et problèmes de rein
- frissons / raideur

Effets indésirables très rares :

- diminution sévère des globules blancs granuleux dans le sang (agranulocytose), diminution sévère des globules rouges du sang, des globules blancs du sang et des plaquettes (pancytopénie)
- allongement du temps pour la formation d'un caillot sanguin (allongement du temps de thromboplastine partiel, allongement du temps de prothrombine), test de laboratoire anormaux (test de Coombs direct positif), augmentation des plaquettes (thrombocytémie)
- diminution du potassium dans le sang (hypokaliémie), diminution du sucre du sang (glucose), diminution de l'albumine protéine du sang, diminution des protéines totales du sang
- décollement de la couche supérieure de la peau sur tout le corps (nécrolyse épidermique toxique), réaction allergique grave étendue à tout le corps avec éruption de la peau et des muqueuses et éruptions de la peau variées (Syndrome de Stevens-Johnson)
- augmentation de l'urée sanguine

Le traitement par pipéracilline a été associé à une augmentation de l'incidence de la fièvre et des éruptions cutanées chez les patients atteints de mucoviscidose.

5. COMMENT CONSERVER TAZOCILLINE ?

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser TAZOCILLINE après la date de péremption mentionnée sur la boîte et le flacon après "EXP". La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

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

A usage unique. Jeter toute solution non utilisée.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES.

Que contient TAZOCILLINE

- Les substances actives sont la pipéracilline et le tazobactam.
Chaque flacon contient 2 g de pipéracilline (sous forme de sel de sodium) et 0,25 g de tazobactam (sous forme de sel de sodium).
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).
- Les autres composants sont l'acide citrique monohydraté et l'édétate disodique (EDTA).

Qu'est-ce que TAZOCILLINE et contenu de l'emballage extérieur

TAZOCILLINE 2 g / 0,25 g est une poudre blanche à blanc cassé fourni dans un flacon.
Présentations contenant 1, 5, 10, 12 ou 25 flacons.

TAZOCILLINE 4 g / 0,5 g est une poudre blanche à blanc cassé fourni dans un flacon.
Présentations contenant 1, 5, 10, 12 ou 25 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

Fabricant :

[Voir Annexe I – à compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/YYYY}.

[A compléter au niveau national]

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet :

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Instructions pour l'utilisation

TAZOCILLINE sera administré par perfusion intraveineuse (perfusion de 30 minutes).

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. Agitez jusqu'à dissolution. Avec une agitation constante, la reconstitution se produit généralement dans les 5 à 10 minutes (pour les détails sur la manipulation, veuillez voir ci-dessous).

Contenu du flacon	Volume de solvant* à ajouter au flacon
2 g / 0,25 g (2 g de pipéracilline et 0,25 g de tazobactam)	10 ml
4 g / 0,50 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 solution 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%
- Dextran 6% dans du chlorure de sodium 0,9%
- Ringer Lactate injectable
- Solution de Hartmann
- Ringer acetate
- Ringer acetate/malate

Incompatibilités

Chaque fois que TAZOCILLINE est utilisé simultanément avec un autre antibiotique (par ex. aminoglycosides), les substances doivent être administrées séparément. Le mélange des bêta-lactamines avec les aminoglycosides, *in vitro*, peut entraîner une inactivation importante de l'aminoglycoside. Cependant, l'amikacine et la gentamicine ont été jugés compatibles avec TAZOCILLINE *in vitro* dans certains diluants à des concentrations spécifiques (voir **Co-administration de TAZOCILLINE avec les aminoglycosides** ci-dessous).

TAZOCILLINE 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.

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

TAZOCILLINE est compatible avec une solution de Ringer lactate et une co-administration par une perfusion en Y.

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

*Co-administration de **TAZOCILLINE** avec les aminoglycosides*

En raison de l'inactivation *in vitro* des aminoglycosides par les bêta-lactamines, il est recommandé d'administrer séparément TAZOCILLINE et les aminoglycosides. TAZOCILLINE et les aminoglycosides doivent être reconstitués et dilués séparément quand un traitement simultané avec des aminoglycosides est indiqué.

Dans les cas où une co-administration est recommandée, TAZOCILLINE est compatible pour une co-administration simultanée par une perfusion en Y uniquement avec les aminoglycosides suivants dans les conditions suivantes :

Aminoglycoside	Dose de TAZOCILLINE	Volume de diluant TAZOCILLINE (ml)	Intervalle de concentration d'aminoglycoside* (mg/ml)	Diluants acceptables
Amikacine	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	1,75 – 7,5	Chlorure de sodium 0,9% ou glucose 5%
Gentamicine	2 g / 0,25 g 4 g / 0,5 g	50, 100, 150	0,7 – 3,32	Chlorure de sodium 0,9% ou glucose 5%

* La dose d'aminoglycoside doit être adaptée au poids du patient, à la sévérité de l'infection (grave ou mettant en jeu le pronostic vital) et à la fonction rénale (clairance de la créatinine).

La compatibilité de TAZOCILLINE avec d'autres aminoglycosides n'a pas été établie. Seuls les concentrations et diluants pour l'amikacine et la gentamicine avec la dose de TAZOCILLINE répertoriée dans le tableau ci-dessus ont été établis comme compatible pour une co-administration par une perfusion en Y. La co-administration simultanée en Y de toute autre manière que celle répertoriée ci-dessus peut entraîner une inactivation de l'aminoglycoside par TAZOCILLINE.