

# YANOVEN®

2 g + 0,25 g poudre stérile et solvant pour solution injectable I.M.

4 g + 0,5 g poudre stérile pour solution pour perfusion I.V.

## Pipéracilline + Tazobactam

### Groupe pharmacothérapeutique

Antibactériens à usage systémique. Association des pénicillines avec les inhibiteurs de bêta-lactamases.

### Indications thérapeutiques

Yanoven est indiqué dans le traitement des infections bactériennes suivantes dans lesquelles on a démontré ou l'on soupçonne la présence de germes sensibles à l'association pipéracilline / tazobactam: infections des voies respiratoires inférieures, infections des voies urinaires (compiquées et non compliquées), infections intra-abdominales, infections de la peau, septicémie bactérienne, infections polymicrobiennes.

Yanoven est destiné à traiter les infections polymicrobiennes où l'on soupçonne la présence de germes aérobies et anaérobies (infections intra-abdominales, infections de la peau, des voies respiratoires inférieures).

Même si Yanoven n'est indiqué que pour les conditions spécifiques listées ci-dessus, il peut être utilisé pour le traitement des infections dues à des germes sensibles à la pipéracilline sans nécessiter l'ajout d'un autre antibiotique en présence de germes producteurs de bêta-lactamases. En raison de son large spectre, Yanoven convient bien au traitement des infections mixtes, avant que l'on ne connaisse les résultats des tests de sensibilité.

En particulier, il est indiqué pour la monothérapie présumptive des infections chez les patients adultes atteints de neutropénie fébrile. Le traitement doit être ajusté en fonction des résultats des cultures et des tests de sensibilité.

Yanoven agit en synergie avec les aminoglycosides vis-à-vis de certaines souches de *Pseudomonas aeruginosa*. Cette association, qui implique l'administration des médicaments à dose complète, s'est avérée efficace chez des patients présentant une résistance immunologique réduite. Le traitement doit être ajusté en fonction des résultats des cultures et des tests de sensibilité.

### Enfants de moins de 12 ans

Yanoven est indiqué pour le traitement des infections intra-abdominales, y inclus les appendicites compliquées par ruptures ou abcès, les péritonites et les infections biliaires chez les enfants hospitalisés de 2 ans à 12 ans. L'usage de ce médicament chez les enfants moins de 2 ans n'a pas été étudié.

### Contre-indications

Hypersensibilité aux pénicillines ou aux céphalosporines ou aux inhibiteurs des bêta-lactamases.

Hypersensibilité au lidocaïne (solvant pour usage intramusculaire).

Enfants de moins de 2 ans.

Généralement contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.

### Précautions d'emploi

Il est conseillé de contrôler régulièrement la fonction hématopoïétique, rénale et hépatique lors d'un traitement prolongé à dose élevée. Yanoven contient 2,35 mEq (54 mg) de sodium par gramme de pipéracilline ce qui peut contribuer à l'augmentation de la consommation totale de sodium du patient.

Une hypokaliémie peut se produire chez les patients dont la réserve potassique est faible et ceux qui prennent simultanément des médicaments qui diminuent le taux de potassium. Dans ce cas il convient de contrôler régulièrement les électrolytes.

Des hypersensibilités et des réactions anaphylactiques graves et parfois mortelles ont été rapportées chez les patients traités avec de la pénicilline, y compris pipéracilline/tazobactam.

Ces réactions sont plus susceptibles de survenir chez les personnes ayant une hypersensibilité antérieure à de multiples allergènes, des antécédents d'asthme, de rhume des foins et d'urticaire. L'allergie croisée est possible avec de la pénicilline G, la pénicilline semi-synthétique et les céphalosporines.

Avant un traitement par Yanoven, il est nécessaire de s'enquérir d'une hypersensibilité antérieure aux pénicillines, aux céphalosporines ou à d'autres allergènes.

S'il se produit une réaction allergique pendant le traitement, celui-ci doit alors être interrompu et substitué par un traitement approprié. En cas d'anaphylaxie, un traitement immédiat avec de l'adrénaline (épinéphrine) ou d'autres plans d'urgence.

Comme dans le cas d'autres pénicillines, les patients peuvent éprouver une excitation neuromusculaire ou des convulsions si des doses supérieures aux doses recommandées sont administrées par voie intraveineuse.

La leucopénie et la neutropénie peuvent survenir, en particulier après un traitement prolongé.

Par conséquent, la fonction hématopoïétique doit être contrôlée régulièrement.

Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale:

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale et ceux sous dialyse, la dose doit être adaptée en fonction de la gravité de l'insuffisance rénale.

### Interactions

L'administration simultanée de probénécide avec pipéracilline / tazobactam cause une demi-vie plus longue et un abaissement de la clairance rénale de pipéracilline et du tazobactam, mais les concentrations plasmatiques des deux médicaments restent inchangées.

Aucune interaction n'a été observée entre pipéracilline / tazobactam et vancomycine ou tobramycine.

Lors d'administration simultanée de doses élevées d'héparine, d'anticoagulants oraux ou d'autres substances qui affectent la coagulation sanguine et la fonction plaquettai, les paramètres de coagulation doivent être contrôlés plus fréquemment et suivis régulièrement.

Lors d'administration simultanée de pipéracilline et de vécuronium, le blocage neuromusculaire par vécuronium peut être prolongé. Sur base de la similitude dans le mécanisme d'action, il est probable que le blocage neuromusculaire par d'autres relaxants musculaires non dépolarisants sera également prolongé par l'administration de pipéracilline.

Le pipéracilline peut réduire l'excrétion du méthotrexate. Il est dès lors recommandé de contrôler les taux sériques de méthotrexate afin d'éviter une toxicité médicamenteuse.

### Interactions avec les tests de laboratoire et d'autres tests de diagnostic

Comme c'est le cas avec les autres pénicillines, l'administration de Yanoven peut donner des réactions faussement positives pour le taux de glucose dans l'urine, en cas d'utilisation d'une méthode de réduction au cuivre. Il est recommandé d'utiliser pour le test de glucose une méthode d'oxydation enzymatique.

Il y a eu des rapports faisant état de résultats positifs lors de l'utilisation du test EIA Platelia Aspergillus des Laboratoires Bio-Rad chez des patients recevant une injection de pipéracilline-tazobactam, pour lesquels on a ultérieurement découvert qu'ils ne présentaient pas d'infection à Aspergillus. On a rapporté avec le test EIA Platelia Aspergillus des Laboratoires Bio-Rad des réactions croisées avec des polysaccharides et des polyuranosanes ne provenant pas d'Aspergillus. Dès lors, des résultats de test positifs chez des patients recevant la combinaison pipéracilline-tazobactam doivent être interprétés avec prudence et confirmés par d'autres méthodes diagnostiques.

L'administration de Yanoven peut donner une réaction faussement positive pour le test de Coombs direct.

### Mises en garde spéciales

Comme c'est le cas avec les autres antibiotiques, l'utilisation prolongée des pénicillines peut favoriser le développement de microorganismes résistants à la pénicilline, y compris les champignons, nécessitant l'adoption de mesures adéquates de traitement adéquat. Certains patients traités par bêta-lactamases présentent des manifestations hémorragiques. Ces réactions ont parfois été associées à des anomalies dans les tests de coagulation tels que le temps de coagulation, l'agrégation des plaquettes et le temps de prothrombine. Ces problèmes se produisent surtout chez les patients atteints d'insuffisance rénale. En cas de manifestations hémorragiques, l'administration de Yanoven doit être arrêtée et il convient de prendre les mesures qui s'imposent.

De rares cas de colite pseudomembraneuse ont été observés suite à l'utilisation d'antibiotiques.

Une colite pseudomembraneuse peut provoquer des symptômes tels qu'une diarrhée sévère, persistante et potentiellement létale.

La survenue des symptômes de colite pseudomembraneuse peut se produire pendant ou après un traitement antibactérien.

En cas de survenue de ces symptômes durant le traitement par Yanoven, il est important de considérer ce diagnostic. Les cas modérés répondent habituellement à l'arrêt du traitement. Cependant pour les cas les plus graves, l'utilisation de fluides, d'électrolytes, de suppléments de protéines et, si nécessaire, le traitement par voie orale par la vancomycine ou par la teicoplanine sont recommandés. Les médicaments qui inhibent le péristaltisme sont contre-indiqués.

### Enfants de moins de 2 ans

En raison de l'absence de données concernant les enfants de moins de 2 ans, l'utilisation de Yanoven chez ces patients n'est pas recommandée.

### Grossesse et allaitement

Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée sur l'association pipéracilline / tazobactam ou sur la pipéracilline ou tazobactam seul chez les femmes enceintes. La pipéracilline et le tazobactam passent la barrière placentaire. Ce médicament ne doit pas être utilisé durant la grossesse que si les avantages thérapeutiques l'emportent sur les risques pour la femme enceinte ou le fœtus.

La pipéracilline est excrétée en faibles doses dans le lait maternel. Les concentrations de tazobactam dans le lait maternel n'ont pas été étudiées.

Ce médicament ne doit pas être utilisé durant l'allaitement que si les avantages thérapeutiques l'emportent sur les risques pour l'enfant.

### Conduite des véhicules et utilisation des machines

Le produit n'a pas d'effet sur l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

### Posologie et administration

Yanoven 2 g + 0,25 g peut être administré par voie intramusculaire, par injection intraveineuse lente (durée d'au moins 3-5 minutes) ou par perfusion intraveineuse (durée de 20-30 minutes).

L'ampoule de solvant contenant la lidocaïne, incluse dans l'emballage de Yanoven 2 g + 0,25 g, est utilisé uniquement pour la voie intramusculaire.

Yanoven 4 g + 0,5 g doit être administré uniquement par injection intraveineuse lente ou par perfusion intraveineuse.

### Posologie chez les patients de plus de 12 ans

La posologie habituelle pour les adultes et pour les mineurs de plus de 12 ans et avec une fonction rénale normale est de 2 g / 0,25 g de pipéracilline / tazobactam toutes les 12 heures par injection intramusculaire. Pour l'administration intraveineuse, la posologie varie d'un minimum de 2 g / 0,25 g jusqu'à un maximum de 4 g / 0,5 g de pipéracilline / tazobactam toutes les 6, 8 ou 12 heures. Lorsque Yanoven est utilisé dans la monothérapie présumptive des infections chez les patients adultes atteints de neutropénie fébrile, la posologie suggérée est de 4 g / 0,5 g de Yanoven toutes les 6-8 heures par voie intraveineuse.

### Enfants atteints d'infections intra-abdominales

Dans le cas des enfants âgés entre 2 et 12 ans, pesant jusqu'à 40 kg et ayant une fonction rénale normale, la posologie suggérée par kilogramme de poids corporel est de 100 mg de pipéracilline / 12,5 mg de tazobactam toutes les 8 heures, administré par perfusion intraveineuse lente. Dans le cas des enfants âgés entre 2 et 12 ans, pesant plus de 40 kg et ayant une fonction rénale normale, la posologie journalière suggérée est de 4 g de pipéracilline / 0,5 g de tazobactam toutes les 8 heures, administré par perfusion intraveineuse lente.

La durée du traitement sera adaptée suivant la sévérité de l'infection et l'évolution clinique et bactériologique du patient. La durée minimale de traitement recommandée est cependant de 5 jours avec un maximum de 14 jours, considérant que l'administration doit se poursuivre au moins 48 heures après la résolution des signes cliniques et des symptômes.

### Enfants de moins de 2 ans

En raison de l'absence de données concernant les enfants de moins de 2 ans, l'utilisation de Yanoven chez ces patients n'est pas recommandée.

### Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale âgés plus de 12 ans

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, la dose administrée par voie intraveineuse doit être adaptée en fonction de la gravité de l'insuffisance rénale. Les doses quotidiennes suggérées sont les suivantes :

Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose recommandée de Yanoven
> 40	Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire
20-40	Dose maximale suggérée: 4 g / 0,5 g toutes les 8 heures
< 20	Dose maximale suggérée: 4 g / 0,5 g toutes les 12 heures

Chez les patients hémodialysés, la dose journalière maximale est de 8 g / 1 g de pipéracilline / tazobactam. Comme 30-50 % de la pipéracilline sont éliminés après 4 heures d'hémodialyse, il convient d'administrer, après chaque séance de dialyse, une dose supplémentaire de 2 g / 0,25 g. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale et d'une altération de la fonction rénale, une détermination des taux sériques permettra d'adapter la dose.

#### Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale entre 2 et 12 ans

La pharmacocinétique de la pipéracilline / tazobactam n'a pas été étudiée chez les enfants présentant une insuffisance rénale. Les adaptations posologiques, indiquées dans le tableau ci-dessous, sont purement indicatives.

Chaque patient doit être suivi de près pour des signes de toxicité. Les doses et intervalles doivent être adaptés en conséquence.

En général, les adaptations posologiques suivantes sont recommandées pour les patients pédiatriques atteints d'insuffisance rénale âgés entre 2 et 12.

Clairance de la créatine (ml/min)	Dose recommandée de Yanoven
>50 ml/min	(100 mg de pipéracilline / 12,5 mg de tazobactam)/kg toutes les 8 heures, par perfusion intraveineuse lente
≤50 ml/min	(70 mg de pipéracilline / 8,75 mg de tazobactam)/kg toutes les 8 heures, par perfusion intraveineuse lente

#### Patients atteints d'une altération de la fonction rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

#### Durée de traitement

La durée du traitement varie en fonction de l'évolution de la maladie et de la réponse clinique et bactériologique des patients. La durée minimale de traitement recommandée est de 5 jours avec un maximum de 14 jours, considérant que l'administration doit se poursuivre au moins 48 heures après la résolution des signes cliniques et des symptômes.

### INSTRUCTIONS POUR LA RECONSTITUTION ET LA DILUTION

#### A. Administration intramusculaire

Yanoven 2 g + 0,25 g doit être reconstruit à l'aide du solvant chlorhydrate de lidocaïne 0,5 % inclus dans l'emballage.

Le solvant contenant la lidocaïne est destiné uniquement à la voie intramusculaire.

Ne pas dépasser la dose 2 g + 0,25 g de pipéracilline / tazobactam par site d'injection.

Ne pas administrer Yanoven 4 g + 0,5 g par injection intramusculaire.

Suivez les instructions pour la reconstitution indiquées ci-dessous:

1) Agiter le flacon de poudre afin de détacher la poudre du fond.

2) Enlever le capuchon en plastique pour exposer la partie centrale du bouchon en caoutchouc et garder-le (Pic. 1).



Pic. 1

Éviter de toucher la partie centrale du bouchon en caoutchouc.

3) Aspirer le solvant chlorhydrate de lidocaïne dans la seringue et injecter-le dans le flacon de poudre.

4) Couvrir le bouchon en caoutchouc avec le capuchon en plastique pour éviter de toucher avec les doigts sa partie centrale. Agiter jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute. En agitant constamment, la reconstitution doit avoir lieu dans 10 minutes (Pic. 2).



Pic. 2

5) Conserver la solution de côté jusqu'à ce que la mousse disparaît et une solution limpide est obtenue.

6) Enlever le bouchon en caoutchouc et transférer la solution dans une seringue de 5 ml pour administration intramusculaire.

#### B. Administration intraveineuse

Administré uniquement par des professionnels de la santé.

#### Administration intraveineuse

Reconstituer le produit avec la quantité de solvant indiqué dans le tableau suivant, en utilisant l'une des solutions compatibles énumérées ci-dessous. Agiter jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute. En agitant constamment, la reconstitution doit avoir lieu dans 10 minutes.

Contenu du flacon (pipéracilline / tazobactam)	Quantité de solvant à ajouter
Yanoven 2 g + 0,25 g	10 ml
Yanoven 4 g + 0,5 g	20 ml

#### Solutions compatibles

- Eau pour préparations injectables

- Solution physiologique

- Alcool benzylique dans solution physiologique

- Parabène dans solution physiologique

- Dextrose 5 %

Agiter le flacon de poudre afin de détacher la poudre du fond.

Aspirer l'un des solvants indiqués ci-dessous dans la seringue et injecter-le dans le flacon de poudre. Agiter jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute. En agitant constamment, la reconstitution doit avoir lieu dans 10 minutes.

Conserver la solution de côté jusqu'à ce que la mousse disparaît et une solution limpide est obtenue. Avant de transférer la solution dans la seringue, veiller à ce que la poudre soit complètement dissoute.

Si la reconstitution a été effectuée comme décrit, la solution dans la seringue doit contenir la quantité de pipéracilline et de tazobactam déclarée sur l'étiquette.

La solution reconstituée peut être diluée au volume nécessaire (50-150 ml) en utilisant une des solutions compatibles pour administration intraveineuse énumérées ci-dessous:

- Eau pour préparations injectables (Le volume maximal recommandé d'eau pour préparations injectables est de 50 ml par dose).

- Solution physiologique

- Solution de glucose 5 %

- Dextran 6 % dans solution physiologique

#### Incompatibilité

Chaque fois que Yanoven doit être administré avec d'autres antibiotiques (par exemple les aminoglycosides), les médicaments doivent être administrés séparément. Le mélange *in vitro* de Yanoven avec un aminoglycoside dans la même solution peut inactiver considérablement l'aminoglycoside.

Dans le cas d'une administration intramusculaire, pipéracilline / tazobactam et aminoglycosides doivent être reconstitués et administrés séparément dans différents sites d'injection. Yanoven ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments dans la même seringue ou dans le même flacon de perfusion, car la compatibilité n'a pas été établie.

Yanoven ne doit pas être utilisé avec des solutions ne contenant que du bicarbonate de sodium en raison de son instabilité chimique.

Yanoven ne doit pas être ajouté aux produits hématiques ou aux hydrolysats d'albumine.

#### Surdosage

Durant la surveillance post-commercialisation, il y a eu des rapports de surdosage avec pipéracilline / tazobactam. La majorité des symptômes rencontrés lors de surdosage sont: nausées, vomissements ou diarrhée. Ces effets indésirables ont été rencontrés également avec les doses usuelles recommandées. Les patients peuvent éprouver une excitation neuromusculaire ou des convulsions si des doses supérieures aux doses recommandées sont administrées par voie intraveineuse (en particulier en cas d'insuffisance rénale).

Le traitement doit être symptomatique en fonction des conditions cliniques du patient. L'hémodialyse réduit les taux plasmatiques élevés du pipéracilline ou du tazobactam.

#### Effets indésirables

Les effets indésirables sont classifiés selon les organes et les systèmes cibles et subdivisés par ordre de fréquence décroissante comme suit:

- Très fréquent = réactions qui se produisent à une fréquence ≥ 10 %

- Fréquent = réactions qui se produisent à une fréquence ≥ 1 %

- Peu fréquent = réactions qui se produisent à une fréquence ≥ 0,1 % et < 1 %

- Rare = réactions qui se produisent à une fréquence ≥ 0,01 % et < 0,1 %

- Très rare = réactions qui se produisent à une fréquence < 0,01 %

#### Infections et infestations:

Peu fréquent: Surinfection, y compris candidose.

**Sang et système lymphatique:** Peu fréquent: leucopénie, neutropénie, thrombopénie. Rare: anémie, anémie hémolytique, éosinophilie, manifestations hémorragiques, y compris le purpura, de l'épistaxis et une prolongation du temps de saignement. Très rare: agranulocytose, test de Coombs positif, temps de thromboplastine partielle prolongé, temps de prothrombine prolongé, thrombocytose.

**Troubles du système immunitaire:** Peu fréquent: réactions d'hypersensibilité. Rare: réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes (y compris choc).

**Troubles métaboliques et nutritionnels:** Très rare: une diminution du taux d'albumine, de glucose, de protéines dans le sang et hypokaliémie.

**Troubles du système nerveux:** Peu fréquent: maux de tête, insomnies.

**Troubles du système vasculaire:** Peu fréquent: hypotension, phlébite, thrombophlébite. Rare: bouffées de chaleur.

**Troubles du système digestif:** Fréquent: diarrhée, nausées, vomissements. Peu fréquent: constipation, stomatite, jaunisse, dyspepsie. Rare: douleurs abdominales, colite pseudomembraneuse.

**Troubles hépatobiliaires:** Peu fréquent: augmentation de l'alanine aminotransférase et de l'aspartate aminotransférase. Rare: augmentation des phosphatases alcalines et de la gamma-glutamyl transférase, hyperbilirubinémie, hépatite.

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés:** Fréquent: éruptions cutanées. Peu fréquent: démangeaisons, urticaire. Rare: érythème multiforme. Très rare: syndrome de Stevens-Johnson, pemphigus.

**Troubles musculosquelettiques, du tissu conjonctif et de l'os:** Rare: arthralgie.

**Troubles des reins et des voies urinaires:** Peu fréquent: augmentation de la créatinine. Rare: néphrite interstitielle ou déficience rénale. Très rare: augmentation du urémie.

**Troubles généraux et anomalies au site d'injection:** Peu fréquent: flèvre, réaction au niveau du site d'injection. Rare: rigidité.

La pipéracilline a été associée avec une incidence accrue de flèvre et d'éruptions cutanées chez des patients atteints de fibrose kystique.

Le respect des instructions contenues dans cette notice réduit le risque d'effets indésirables.

Si vous constatez un effet indésirable mentionné ou non mentionné dans cette notice et que vous considérez comme grave, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

#### Date de péremption et conditions de conservation

Voir la date de péremption imprimée sur l'emballage extérieur.

Cette date est valable pour un produit stocké correctement dans un emballage non ouvert.

Attention à ne pas utiliser Yanoven après cette date.

À conserver à une température inférieure à 30 °C.

Après reconstitution avec un solvant approprié, les solutions pour utilisation intraveineuse et intramusculaire sont stables pour 24 heures si conservées à température ambiante et pour 48 heures si conservées au réfrigérateur (2 - 8°C). Les solutions non utilisées doivent être jetées.

Garder les médicaments loin de la portée des enfants.

#### Composition

Yanoven 2 g + 0,25 g poudre stérile et solvant pour solution injectable I.M.

Chaque flacon contient: Principes actifs: 2,085 g de pipéracilline sodique (équivalent à 2 g de pipéracilline), 0,2683 g de tazobactam sodique (équivalent à 0,25 g de tazobactam).

Chaque flacon de solvant contient: chlorhydrate de lidocaïne 0,5 %, eau pour préparations injectables.

Yanoven 4 g + 0,5 g poudre stérile pour solution pour perfusion I.V.

Chaque flacon contient: Principes actifs: 4,170 g de pipéracilline sodique (équivalent à 4 g de pipéracilline), 0,5366 g de tazobactam sodique (équivalent à 0,5 g de tazobactam).

#### Forme pharmaceutique et contenu de l'emballage

- Poudre stérile et solvant pour solution injectable I.M.

1 flacon de poudre de 2 g + 0,25 g de pipéracilline et tazobactam et 1 ampoule de solvant de 20 mg / 4 ml de chlorhydrate de lidocaïne.

**Le solvant contenant la lidocaïne est destiné uniquement à la voie intramusculaire.**

- Poudre stérile pour solution pour perfusion I.V.

1 flacon de poudre de 4 g + 0,5 g de pipéracilline et tazobactam.

Fabriqué par: Mitim S.R.L.

Brescia, Italie

Pour: ARWAN Pharmaceutical Industries Lebanon s.a.l.

Jadra, Liban

#### CECI EST UN MEDICAMENT

• Un médicament est un produit qui affecte votre santé, et sa consommation contrairement aux instructions est dangereuse pour vous.

• Suivez strictement les prescriptions du médecin, la méthode d'utilisation et les instructions du pharmacien qui vous a vendu le médicament.

• Le médecin et le pharmacien sont des experts dans les médicaments, leurs bienfaits et leurs risques.

• N'interrompez pas par vous-mêmes la période de traitement qui vous est prescrite.

• Ne répétez pas la même prescription sans consulter votre médecin.

• Garder les médicaments loin de la portée des enfants.

Conseil des Ministres Arabes de la santé, Union des Pharmaciens Arabes