RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CILPENEM 500mg/500mg poudre pour solution pour perfusion

2. COMPOSITION

Principes actifs

- Imipenem monohydraté stérile..... 530mg/flacon

(Équivalent à 500mg/flacon d'Imipenem base anhydre)

- Cilastatin sodique stérile.....530mg/flacon

(Équivalent à 500mg/flacon de Cilastatin base anhydre)

Excipient

- Bicarbonate de sodium stérile

Excipients à effet notoire

- Sodium

3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION

Poudre pour solution pour perfusion, Flacon de 20ml, **boite unitaire** et boite de 10

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1.Indications thérapeutiques

CILPENEM est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte et l'enfant de 1 an et plus (voir rubriques 4.4 et 5.1) :

- Infections intra-abdominales compliquées,
- Pneumonies sévères, incluant les pneumonies acquises à l'hôpital et sous ventilation mécanique,
- Infections intra-partum et post-partum,
- Infections urinaires compliquées,
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous.

CILPENEM peut être utilisé chez les patients neutropéniques présentant une fièvre dont l'origine bactérienne est suspectée.

Traitement des patients présentant une bactériémie associée ou suspectée d'être associée à l'une des infections citées ci-dessus.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles relatives à l'utilisation appropriée des agents antibactériens.

4.2.Posologie et mode d'administration

Posologie

Les recommandations posologiques de CILPENEM concernent la quantité d'Imipénem / Cilastatine à administrer.

La dose quotidienne de CILPENEM doit tenir compte du type et de la sévérité de l'infection, du/des pathogène(s) isolé(s), de la fonction rénale et du poids corporel du patient (voir aussi rubriques 4.4 et 5.1).

Adultes et adolescents

Pour les patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine > 90 ml/min), les schémas posologiques recommandés sont :

500 mg/500 mg toutes les 6 heures OU 1 000 mg/1 000 mg toutes les 8 heures OU toutes les 6 heures.

Pour les infections suspectées ou documentées à des espèces bactériennes moins sensibles (telles que Pseudomonas aeruginosa), de même que les infections très sévères (par exemple survenant chez les patients neutropéniques fébriles), il est recommandé de traiter par : 1 000 mg/1 000 mg toutes les 6 heures.

Il est nécessaire de réduire la dose lorsque la clairance de la créatinine est ≤ 90ml/min (voir tableau 1)

La dose quotidienne totale maximale ne devra pas dépasser 4 000 mg/4 000 mg par jour.

Insuffisance rénale

Pour déterminer la dose réduite chez les adultes présentant une insuffisance rénale :

1. La dose quotidienne totale (c'est-à-dire 2 000/2 000 mg, 3 000/3 000 mg ou 4 000/4 000 mg), habituellement applicable aux patients ayant une fonction rénale normale, devra être choisie.
2. Le schéma posologique approprié, à dose réduite, est sélectionné à partir du tableau 1 en fonction de la clairance de la créatinine du patient. Pour les durées de perfusion, voir Mode d'administration.

Tableau 1 :

Clairance de la créatinine (ml/min)	**Dose quotidienne totale 2000mg/jour**	**Dose quotidienne totale 3000mg/jour**	**Dose quotidienne totale 4000mg/jour**
≥90 (normal)	500 toutes les 6 heures	1000 toutes les 8 heures	1000 toutes les 6 heures
Schéma posologique réduit (mg) pour les patients présentant une fonction rénale altérée			
<90 - ≥60	400 toutes les 6 heures	500 toutes les 6 heures	750 toutes les 8 heures
<60 - ≥30	300 toutes les 6 heures	500 toutes les 8 heures	500 toutes les 6 heures
<30 - ≥15	200 toutes les 6 heures	500 toutes les 12 heures	500 toutes les 12 heures

Patients dont la clairance de la créatinine est ≤ 15 ml/min
CILPENEM ne doit pas être administré chez ces patients sauf si une hémodialyse est instaurée dans les 48 heures.

Patients sous hémodialyse
Chez les patients dont la clairance de la créatinine est ≤ 15 ml/min et qui sont sous dialyse, utiliser les recommandations posologiques des patients dont la clairance de la créatinine est de 15 à 29 ml/min (voir tableau 1).
L'imipénem et la cilastatine sont éliminés de la circulation par l'hémodialyse. CILPENEM doit être administré après l'hémodialyse puis à intervalles de 12 heures à compter de la fin de la séance d'hémodialyse. Les patients dialysés, en particulier ceux qui présentent des antécédents de troubles du système nerveux central (SNC), doivent être surveillés étroitement ; chez les patients sous hémodialyse, CILPENEM ne doit être utilisé que lorsque le bénéfice est supérieur au risque potentiel de convulsions (voir rubrique 4.4).
Les données actuelles sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de CILPENEM chez les patients sous dialyse péritonéale.

Insuffisance hépatique
Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Patients âgés
Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients âgés ayant une fonction rénale normale (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique ≥ 1 an
Chez les enfants ≥ 1 an, la dose recommandée est de 15/15 ou 25/25 mg/kg/dose toutes les 6 heures.
Pour les infections suspectées ou documentées à des espèces bactériennes moins sensibles (telles que Pseudomonas aeruginosa), de même que les infections très sévères (par exemple survenant chez les patients neutropéniques fébriles), il est recommandé de traiter par 25/25 mg/kg toutes les 6 heures.

Population pédiatrique < 1 an
Les données cliniques sont insuffisantes pour recommander une posologie chez les enfants de moins de 1 an.

Population pédiatrique avec insuffisance rénale
Les données cliniques sont insuffisantes pour recommander une posologie chez les enfants insuffisants rénaux (créatininémie > 2 mg/dl) (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration
CILPENEM doit être reconstitué puis dilué avant l'administration (voir rubriques 6.2, 6.3 et 6.5). Chaque dose ≤ 500 mg/500 mg doit être administrée en perfusion intraveineuse de 20 à 30 minutes. Chaque dose > 500 mg/500 mg doit être administrée en perfusion intraveineuse de 40 à 60 minutes. La vitesse de perfusion peut être ralentie en cas de nausées pendant la perfusion.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.
- Hypersensibilité à un autre antibiotique de la classe des carbapénèmes.
- Hypersensibilité sévère (par exemple, réaction anaphylactique, réaction cutanée sévère) à tout autre antibiotique de la famille des bêta-lactamines (par exemple, pénicillines ou céphalosporines).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Générales

Le choix de CILPENEM pour traiter un patient donné doit répondre à la nécessité d'utiliser un carbapénème en prenant en compte des critères comme la sévérité de l'infection, la prévalence de la résistance à d'autres agents antibactériens appropriés et le risque de sélectionner des bactéries résistantes aux carbapénèmes.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité (anaphylactiques) graves et parfois fatales ont été rapportées chez des patients traités par des bêta-lactamines. Ces réactions surviennent plus fréquemment chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à de multiples allergènes. Avant d'instaurer le traitement par CILPENEM, un interrogatoire attentif doit rechercher des antécédents de réaction d'hypersensibilité aux carbapénèmes, aux pénicillines, aux céphalosporines, à d'autres bêta-lactamines et à d'autres allergènes (voir rubrique 4.3). La survenue d'une réaction allergique à CILPENEM impose l'arrêt immédiat du traitement.
Des réactions anaphylactiques graves nécessitent l'instauration immédiate d'un traitement d'urgence.

Fonction hépatique

La fonction hépatique doit être étroitement surveillée pendant le traitement par l'imipénem/cilastatine en raison du risque de toxicité hépatique (tel qu'augmentation des transaminases, insuffisance hépatique ou hépatite fulminante).
Utilisation chez les patients présentant une maladie hépatique : les patients ayant des troubles hépatiques préexistants doivent faire l'objet d'une surveillance de la fonction hépatique pendant le traitement par l'imipénem/cilastatine. Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie (voir rubrique 4.2).

Hématologie

Un test de Coombs direct ou indirect peut devenir positif au cours du traitement par l'imipénem/cilastatine.

Spectre antibactérien

Le spectre antibactérien de l'imipénem/cilastatine doit être pris en compte, notamment dans les infections menaçant le pronostic vital, avant l'instauration d'un traitement empirique. Par ailleurs, compte tenu de la sensibilité diminuée de certains pathogènes à l'imipénem / cilastatine, par exemple au cours des infections bactériennes de la peau et des tissus mous, il conviendra d'être prudent. L'utilisation de l'imipénem/cilastatine n'est pas appropriée au traitement de ces

infections sauf si le pathogène est déjà identifié et connu pour être sensible ou lorsqu'il existe une très forte probabilité que le traitement soit adapté à la plupart de ce (ces) pathogène(s). L'utilisation concomitante d'un traitement anti-SARM approprié peut être indiquée lorsqu'une infection à SARM est suspectée ou diagnostiquée dans les indications approuvées. L'utilisation concomitante d'un aminoside peut être indiquée en cas de suspicion ou de documentation d'infections à Pseudomonas aeruginosa dans les indications approuvées (voir rubrique 4.1)

Interaction avec l'acide valproïque

L'administration concomitante d'imipénem/cilastatine et d'acide valproïque/valproate de sodium est déconseillée (voir rubrique 4.5).

Clostridium difficile

Des cas de colite associée aux antibiotiques et de colite pseudomembraneuse, dont la sévérité peut varier d'une forme légère jusqu'à celle engageant le pronostic vital, ont été rapportés avec l'imipénem/cilastatine de même qu'avec presque tous les autres antibiotiques. Il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients présentant une diarrhée pendant ou après l'utilisation de l'imipénem/cilastatine (voir rubrique 4.8). L'arrêt du traitement par l'imipénem/cilastatine et l'administration d'un traitement spécifique contre Clostridium difficile doivent être envisagé. Il ne faut pas administrer de médicaments inhibant le péristaltisme.

Méningite

CILPENEM est déconseillé dans le traitement des méningites.

Insuffisance rénale

L'imipénem/cilastatine s'accumule chez les patients dont la fonction rénale est altérée. Des effets indésirables sur le système nerveux central peuvent survenir lorsque la dose n'est pas adaptée à la fonction rénale (voir rubriques 4.2 et 4.4 « Système Nerveux Central »).

Système Nerveux Central

Des effets indésirables neurologiques centraux tels qu'activité myoclonique, états confusionnels ou convulsions ont été rapportés, en particulier en cas d'administration de doses supérieures aux doses recommandées basées sur la fonction rénale et le poids corporel. Ces cas ont été rapportés plus fréquemment chez les patients présentant des troubles du SNC (par exemple lésions cérébrales ou antécédents de convulsions) et/ou une altération de la fonction rénale ayant pu entraîner une accumulation des molécules administrées. Un respect strict des schémas posologiques recommandés s'impose donc notamment chez ces patients (voir rubrique 4.2). Le traitement anti-épileptique doit être poursuivi chez les patients présentant des troubles convulsifs connus.
Une attention particulière doit être portée aux symptômes neurologiques ou aux convulsions chez les enfants ayant des facteurs de risque connus de crises convulsives ou sous traitement concomitant par des médicaments connus pour abaisser le seuil épileptogène.
En cas d'apparition de tremblements localisés, de myoclonies ou de convulsions, une évaluation neurologique des patients doit être réalisée et un traitement antiépileptique doit être mis en place

s'il n'a pas été déjà instauré. Si les symptômes neurologiques centraux persistent, il convient de diminuer la dose ou d'arrêter CILPENEM.
CILPENEM ne doit pas être administré chez les patients dont la clairance de la créatinine est ≤ 15 ml/min, sauf si une hémodialyse est instaurée dans les 48 heures. Chez les patients sous hémodialyse, CILPENEM ne doit être utilisé que lorsque le bénéfice est supérieur au risque potentiel de convulsions (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Les données cliniques sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de CILPENEM chez les enfants de moins de 1 an ou chez les enfants présentant une fonction rénale altérée (créatininémie > 2 mg/dl). Voir également rubrique Système Nerveux Central ci-dessus.

Excipient à effet notoire

Sodium : CILPENEM 500 mg / 500 mg contient approximativement 1,6 mEq (approximativement 37,6 mg) de sodium qui doit être pris en compte chez les patients suivant un régime hyposodé contrôlé.

4.5.Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Des crises convulsives généralisées ont été rapportées chez des patients qui recevaient du ganciclovir et CILPENEM. Ces médicaments ne doivent être administrés de façon concomitante que si le bénéfice potentiel est supérieur aux risques.
Des diminutions des concentrations d'acide valproïque, pouvant chuter en dessous du seuil thérapeutique, ont été rapportées lorsque l'acide valproïque a été co-administré avec des carbapénèmes. Cette diminution de la concentration d'acide valproïque peut exposer à un risque de survenue de convulsions ; par conséquent l'administration concomitante d'imipénème et d'acide valproïque/valproate de sodium est déconseillée, et une alternative au traitement antibiotique ou anti-épileptique, doit être envisagée (voir rubrique 4.4).

Anticoagulants oraux

L'administration simultanée d'antibiotiques avec la warfarine peut augmenter les effets anticoagulants de cette dernière. Une augmentation de l'activité des anticoagulants oraux tels la warfarine, a été mise en évidence chez un grand nombre de patients recevant simultanément des antibiotiques. Le risque peut varier selon l'infection sous-jacente, l'âge et l'état général du patient, ce qui rend la part de l'antibiotique dans l'augmentation de l'INR (International Normalized Ratio) difficile à évaluer. Il est recommandé de contrôler fréquemment l'INR pendant et juste après l'administration simultanée d'un antibiotique et d'un anticoagulant oral.
L'administration concomitante de CILPENEM et de probénécide a induit des augmentations minimes des concentrations plasmatiques et de la demi-vie plasmatique de l'imipénem. L'élimination urinaire de l'imipénem actif (non métabolisé) a baissé d'environ 60 % lorsque CILPENEM a été administré avec le probénécide. La co-administration de CILPENEM et de probénécide a entraîné une multiplication par deux de la concentration plasmatique et de la demi-vie de la cilastatine, mais n'a pas eu d'effet sur l'élimination urinaire de la cilastatine.

4.6.Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de données cliniques ni d'études bien contrôlées concernant l'utilisation de l'imipénem/cilastatine chez la femme enceinte.

Les études menées chez la femelle singe gravide ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu.

CILPENEM ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque pour le fœtus.

Allaitement

L'imipénem et la cilastatine sont excrétés en faibles quantités dans le lait maternel. Une faible absorption des composés est observée après une administration orale. Il est donc peu probable que l'enfant nourri au sein soit exposé à des quantités significatives. Si l'utilisation de CILPENEM est jugée nécessaire, le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant doit être évalué par rapport au risque possible pour celui-ci.

Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles concernant les effets potentiels du traitement par l'imipénem/cilastatine sur la fertilité masculine ou féminine.

4.7.Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude relative aux effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été menée. Cependant, certains effets indésirables (tels qu'hallucinations, étourdissements, somnolence et vertiges) associés à ce médicament peuvent affecter l'aptitude de certains patients à conduire des véhicules ou à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

4.8.Effets indésirables

Dans les études cliniques menées chez 1 723 patients traités par l'imipénem/cilastatine par voie intraveineuse, les effets indésirables systémiques les plus fréquents, signalés comme au moins possiblement imputables au traitement, ont été nausées (2,0 %), diarrhée (1,8 %), vomissements (1,5 %), éruption cutanée (0,9 %), fièvre (0,5 %), hypotension (0,4 %), convulsions (0,4 %) (voir rubrique 4.4), étourdissements (0,3 %), prurit (0,3 %), urticaire (0,2 %), somnolence (0,2 %). De même, les effets indésirables locaux le plus fréquemment rapportés ont été phlébite/thrombophlébite (3,1 %), douleur au site d'injection (0,7 %), érythème au site d'injection (0,4 %) et induration veineuse (0,2 %). Des augmentations des transaminases sériques et des phosphatases alcalines sont également souvent rapportées.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans le cadre des études cliniques ou depuis la commercialisation.

Tous les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes et fréquence : Très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000 ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de gravité décroissant.

Classe de système d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Rare	colite pseudomembraneuse, candidose.
	Très rare	gastro-entérite.
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	eosinophilie.
	Peu fréquent	pancytopénie, neutropénie, leucopénie, thrombopénie, thrombocytose.
	Rare	agranulocytose.
	Très rare	anémie hémolytique, aplasie médullaire.
Affections du système immunitaire	Rare	réactions anaphylactiques.
Affections psychiatriques	Peu fréquent	troubles psychiques incluant hallucinations et états confusionnels.
Affections du système nerveux	Peu fréquent	convulsions, activité myoclonique, étourdissements, somnolence.
	Rare	encéphalopathie, paresthésies, tremblements localisés, dysgueusie.
	Très rare	aggravation d'une myasthénie, céphalées.
	Indéterminée	agitation, dyskinésie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Rare	perte d'audition.
	Très rare	vertiges, acouphènes.
Affections cardiaques	Très rare	cyanose, tachycardie, palpitations.
Affections vasculaires	Fréquent	thrombophlébite.
	Peu fréquent	hypotension.
	Très rare	bouffées vasomotrices.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très rare	dyspnée, hyperventilation, douleur pharyngée.
Affections gastro-intestinales	Fréquent	diarrhée, vomissements, nausées. Les nausées et/ou vomissements liés au médicament semblent survenir plus fréquemment chez les patients granulocytopéniques que chez les patients non granulocytopéniques traités par Imipenem/Cilastatine
	Rare	coloration des dents et/ou de la langue.
	Très rare	colite hémorragique, douleurs abdominales, pyrosis, glossite, hypertrophie des papilles linguales, hypersalivation.

Affections hépatobiliaires	Rare	insuffisance hépatique, hépatite.
	Très rare	hépatite fulminante.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	éruption cutanée (ex. exanthémateux).
	Peu fréquent	urticaire, prurit.
	Rare	nécrolyse épidermique toxique, angio-œdème, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, dermatite exfoliative.
	Très rare	hyperhidrose , modifications de la texture de la peau.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très rare	polyarthralgies, dorsalgies.
Affections du rein et des voies urinaires	Rare	insuffisance rénale aiguë, oligurie/anurie, polyurie, coloration anormale des urines (anodine et ne devant pas être confondue avec une hématurie). Le rôle de Imipenem/Cilastatine dans les modifications de la fonction rénale est difficile à évaluer car les patients présentaient généralement des facteurs prédisposant à une azotémie prérénale ou à une altération de la fonction rénale.
Affections des organes de reproduction et du sein	Très rare	prurit vulvaire.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent	fièvre, douleur locale et induration au site d'injection, érythème au site d'injection.
	Très rare	gêne thoracique, asthénie/faiblesse.
Investigations	Fréquent	élévation des transaminases sériques, élévation des phosphatases alcalines sériques.
	Peu fréquent	Test de Coombs direct positif, allongement du temps de prothrombine, diminution de l'hémoglobine, élévation de la bilirubinémie, élévation de la créatininémie, élévation de l'urée sanguine.

Population pédiatrique

Enfants (≥ 3 mois)

Dans les études menées chez 178 enfants âgés de ≥ 3 mois, les effets indésirables rapportés sont cohérents avec ceux rapportés chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La notification des effets indésirables des médicaments après autorisation de mise sur le marché est importante. Elle permet la surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé notifient tout effet indésirable suspecté via le Système National de Pharmacovigilance : Agence Marocaine du Médicament et des Produits de Santé (AMMPS) – Site web : www.ammps.gov.ma

4.9.Surdosage

Les symptômes de surdosage sont cohérents avec le profil des effets indésirables ; ils peuvent être à type de crises convulsives, confusion, tremblements, nausées, vomissements, hypotension, bradycardie.
Il n'existe pas de données spécifiques sur le traitement d'un surdosage par CILPENEM.
L'Imipénem/Cilastatine sodique est hémodialysable. Cependant, l'utilité de cette technique en cas de surdosage est inconnue.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1.Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique, carbapénèmes
Code ATC : J01D H51

Mécanisme d'action

CILPENEM est une association de deux composants : l'imipénem et la cilastatine sodique dans un rapport de 1/1 (p/p).
L'imipénem (N-formimidoyl-thiénamycine) est un dérivé semi-synthétique de la thiénamycine, le composé mère produit par une bactérie filamenteuse Streptomyces cattleya.
L'imipénem exerce une activité bactéricide en inhibant la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne des bactéries à Gram positif et négatif par fixation aux protéines de liaison aux pénicillines (PLP).
La cilastatine sodique est un inhibiteur qui a une action compétitive, réversible et spécifique sur la déhydropeptidase-I, enzyme rénale qui métabolise et inactive l'imipénem. Elle ne possède pas d'activité antibactérienne intrinsèque et n'affecte pas l'activité antibactérienne de l'imipénem.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD)

Comme avec les autres antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, le temps durant lequel la concentration d'imipénem dépasse la CMI de la bactérie (T> CMI) est le paramètre le mieux corrélé avec l'efficacité.

Mécanisme de résistance

La résistance à l'imipénem peut être due aux causes suivantes :

- Diminution de la perméabilité de la membrane externe des bactéries à Gram négatif (en raison d'une diminution de la production des porines).
- L'imipénem peut être éliminé de façon active de la cellule par une pompe à efflux.
- Diminution de l'affinité de l'imipénem pour les PLP.

- L'imipénem est stable à l'hydrolyse par la plupart des bêta-lactamases, incluant les pénicillinases et les céphalosporinases produites par les bactéries à Gram positif et à Gram négatif, à l'exception des bêta-lactamases relativement rares qui hydrolysent les carbapénèmes. Les espèces résistantes à d'autres carbapénèmes présentent généralement une co-résistance à l'imipénem. Il n'existe pas de résistance croisée au niveau de la cible entre l'imipénem et les antibiotiques de la famille des quinolones, les aminosides, les macrolides et les tétracyclines.

Concentrations critiques

Les concentrations critiques ou seuils de concentrations minimales inhibitrices (CMI) à partir desquels est interprétée la sensibilité de la souche bactérienne, sont établies par le *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) pour l'imipénem et sont les suivantes :

Organismes	**Concentrations minimales inhibitrices (mg/L)**	
	Sensible (S ≤) mg/L	**Résistant (R >) mg/L**
Acinetobacter spp.	2	4
Bacillus spp. sauf *B. anthracis*	0,5	0,5
Bacteroides spp. / Parabacteroides spp.	1	1
Burkholderia pseudomallei	2	2
Clostridium perfringens	0,5[1]	0,5[1]
Cutibacterium acnes	0,03[1]	0,03[1]
Entérobactérales	2	4
Enterococcus spp.	0,001	4
Fusobacterium necrophorum	0,125[1]	0,125[1]
Haemophilus influenzae	2	2
Moraxella catarrhalis	2	2
Morganellaceae	0,001	4
Neisseria gonorrhoeae	IE	IE
Neisseria meningitidis	Note[2]	Note[2]
Prevotella spp.	0,125[1]	0,125[1]
Pseudomonas spp.	0,001	4
Staphylococcus spp.	Note[3]	Note[3]
Streptocoques groupes A, B, C et G	Note[4]	Note[4]
Streptococcus pneumoniae	2	2
Streptocoques du groupe viridans	2	2

Notes

1. *Les isolats sensibles à la benzylpénicilline peuvent être déclarés sensibles à tous les bêta-lactamines ayant des seuils critiques (y compris ceux avec « Note ») sans test supplémentaire. Les isolats résistants à la benzylpénicilline doivent être testés pour la sensibilité aux agents individuels.*
2. *Les seuils critiques pour les infections systémiques sévères à N. meningitidis (méningite avec ou sans septicémie) ont été déterminés uniquement pour le méropénème.*
3. *La sensibilité des staphylocoques aux carbapénèmes est déduite de la sensibilité à la céfoxitine.*
4. *La sensibilité des streptocoques des groupes A, B, C et G aux carbapénèmes est déduite de la sensibilité à la benzylpénicilline*

Sensibilité

La prévalence de la résistance acquise peut varier selon la géographie et du temps pour certaines espèces ; il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé lorsque l'intérêt du médicament dans certains types d'infections peut être mis en cause du fait du niveau de la prévalence de la résistance locale.

** Tous les staphylocoques résistants à la méticilline sont résistants à l'imipénem/cilastatine.*

*** La concentration critique non liée à l'espèce de l'EUCAST est utilisée.*

Espèces habituellement sensibles
Aérobies à Gram positif :
Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus (sensible à la méticilline)*
Staphylococcus coagulase négative (sensible à la méticilline)
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptocoques du groupe *viridans*
Aérobies à Gram négatif :
Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Moraxella catarrhalis
Serratia marcescens

Anaérobies à Gram positif :
*Clostridium perfringens***
Peptostreptococcus sp.**
Anaérobies à Gram négatif :
Bacteroides fragilis
Bacteroides du groupe *fragilis*
Fusobacterium sp.
Porphyromonas asaccharolytica
Prevotella sp.
Veillonella sp.
Espèces pour lesquelles la résistance acquise peut poser problème :
Aérobies à Gram négatif :
Complexe Acinetobacter baumannii-calcoaceticus
Pseudomonas aeruginosa
Espèces naturellement résistantes
Aérobies à Gram positif :
Enterococcus faecium
Aérobies à Gram négatif :
Certaines souches de *Burkholderia cepacia* (anciennement *Pseudomonas cepacia*)
Legionella sp.
Stenotrophomonas maltophilia (anciennement *Xanthomonas maltophilia*, anciennement *Pseudomonas maltophilia*)
Autres :
Chlamydia sp.
Chlamydophila sp.
Mycoplasma sp.
Ureoplasma urealyticum

5.2.Propriétés pharmacocinétiques

Imipénem

Absorption

Chez des volontaires sains, une perfusion intraveineuse de IMIPENEM/CILASTATINE pendant 20 minutes a entraîné des concentrations plasmatiques maximales d'Imipénème allant de 12 à 20 µg/ml pour la dose de 250 mg/250 mg, de 21 à 58 µg/ml pour la dose de 500 mg/500 mg, et de 41 à 83 µg/ml pour la dose de 1000 mg/1000 mg. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes d'Imipénem après les doses de 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg et 1000 mg/1000 mg étaient de 17, 39 et 66 µg/ml, respectivement. À ces doses, les taux plasmatiques d'Imipénem diminuent en dessous de 1 µg/ml ou moins en quatre à six heures.

Distribution

La liaison de l'Imipénem aux protéines sériques humaines est d'environ 20 %.

Biotransformation

Lorsqu'il est administré seul, l'imipénem est métabolisé dans le rein par la déhydropeptidase I. L'élimination urinaire a été de 5 à 40 %, avec une récupération moyenne de 15 à 20 % selon plusieurs études.
La cilastatine est un inhibiteur spécifique de l'enzyme déhydropeptidase I qui inhibe efficacement le métabolisme de l'imipénem ; l'administration concomitante d'imipénem et de cilastatine permet ainsi d'atteindre des concentrations antibactériennes thérapeutiques d'imipénem dans les urines et dans le plasma.

Elimination

La demi-vie plasmatique de l'imipénem est d'une heure. Environ 70 % de la dose d'antibiotique administrée sont retrouvés sous forme inchangée dans les urines dans les dix heures et l'élimination urinaire de l'imipénem est ensuite indétectable. Après administration d'une dose de 500 mg/500 mg de IMIPENEM/CILASTATINE, la concentration urinaire d'imipénem est supérieure à 10 µg/ml jusqu'à la huitième heure. Le reste de la dose administrée est retrouvé dans les urines sous forme de métabolites dépourvus d'activité antibactérienne et l'élimination fécale est pratiquement nulle.
Aucune accumulation de l'imipénem dans le plasma ou les urines n'a été observée lorsque IMIPENEM/CILASTATINE a été administré à intervalles de six heures chez des patients ayant une fonction rénale normale.

Cilastatine

Absorption

Après une perfusion intraveineuse de IMIPENEM/CILASTATINE en 20 minutes, les concentrations plasmatiques maximales de cilastatine ont été de 21 à 26 µg/ml pour la dose 250 mg/250 mg, de 21 à 55 µg/ml pour la dose 500 mg/500 mg et de 56 à 88 µg/ml pour la dose 1 000 mg/1 000 mg. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes de cilastatine ont été respectivement de 22 µg/ml, 42 µg/ml et 72 µg/ml après les doses de 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg et 1 000 mg/1 000 mg.

Distribution

La liaison de la cilastatine aux protéines sériques humaines est d'environ 40 %.

Biotransformation et élimination

La demi-vie plasmatique de la cilastatine est d'environ une heure. Environ 70 à 80 % de la dose de cilastatine sont retrouvés sous forme inchangée dans les urines dans les 10 heures suivant l'administration de IMIPENEM/CILASTATINE. On ne retrouve plus de cilastatine dans les urines après la 10ème heure. Environ 10 % sont éliminés sous forme de métabolite N-acétyle, qui possède une activité inhibitrice de la déhydropeptidase comparable à celle de la cilastatine. L'activité de la déhydropeptidase I dans le rein revient rapidement à un niveau normal après l'élimination de la cilastatine de la circulation sanguine.

Pharmacocinétique en population particulière

Insuffisance rénale

Après une dose intraveineuse unique de 250 mg/250 mg de IMIPENEM/CILASTATINE, l'aire sous la courbe (ASC) de l'imipénem est multipliée par 1,1, 1,9 et 2,7 respectivement chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine (CrCL) 50-80 ml/min/1,73 m²), modérée (CrCL 30-< 50 ml/min/1,73 m²) et sévère (CrCL < 30 ml/min/1,73 m²), par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale (CrCL > 80 ml/min/1,73 m²), et l'ASC de la cilastatine est multipliée par 1,6, 2,0 et 6,2 respectivement chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère, modérée et sévère, par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. Après une dose intraveineuse unique de 250 mg/250 mg de IMIPENEM/CILASTATINE administrée 24 heures après une séance d'hémodialyse, les ASC de l'imipénem et de la cilastatine sont multipliées par 3,7 et 16,4 respectivement par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. Après administration intraveineuse d'IMIPENEM/CILASTATINE, l'élimination urinaire, la clairance rénale et la clairance plasmatique de l'imipénem et de la cilastatine décroissent avec la diminution de la fonction rénale. La posologie doit être adaptée chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de l'imipénem chez les patients présentant une insuffisance hépatique n'a pas été établie. Du fait du métabolisme hépatique limité de l'imipénem, il n'est pas attendu que sa pharmacocinétique soit modifiée par l'insuffisance hépatique. Aucune adaptation posologique n'est donc recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

La clairance (CL) et le volume de distribution (Vdss) moyens de l'imipénem ont été environ 45 % plus élevés chez les enfants et les adolescents (âgés de 3 mois à 14 ans) par rapport aux adultes. Après l'administration de 15/15 mg/kg de poids corporel d'imipénem/cilastatine à des enfants et des adolescents, l'ASC de l'imipénem a été environ 30 % plus élevée que l'exposition des adultes recevant une dose de 500 mg/500 mg. A la dose plus élevée, l'exposition après l'administration de 25/25 mg/kg d'imipénem/cilastatine à des enfants a été 9 % plus élevée que l'exposition des adultes recevant une dose de 1 000 mg/1 000 mg.

Sujets âgés

Chez des volontaires sains âgés (65 à 75 ans, ayant une fonction rénale normale pour leur âge), la pharmacocinétique d'une dose unique de l'imipénem/cilastatine 500 mg/500 mg, administrée par voie intraveineuse en 20 minutes, a été en concordance avec celle attendue chez des sujets présentant une insuffisance rénale légère, pour lesquels aucune adaptation posologique n'est jugée nécessaire. Les demi-vies plasmatiques moyennes de l'imipénem et de la cilastatine ont été respectivement de 91 ± 7,0 minutes et 69 ± 15 minutes. Des administrations répétées n'ont pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de l'imipénem ou de la cilastatine et il n'a pas été observé d'accumulation de l'imipénem/cilastatine (voir rubrique 4.2).

5.3.Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études animales ont montré que la toxicité induite par l'imipénème, sous forme de molécule unique, était limitée au rein. La co-administration de cilastatine avec l'imipénème selon un rapport 1:1 a prévenu les effets néphrotoxiques de l'imipénème chez le lapin et le singe. Les données disponibles semblent indiquer que la cilastatine prévient la néphrotoxicité en empêchant l'entrée de l'imipénème dans les cellules tubulaires.

Dans une étude de tératogenèse chez la femelle singe cynomolgus gravide, l'administration d'imipénème/cilastatine sodique à la dose de 40/40 mg/kg/jour (injection intraveineuse en bolus) a entraîné une toxicité maternelle, incluant vomissements, manque d'appétit, perte de poids, diarrhée, avortements spontanés et mort dans certains cas. Dans les études chez la femelle singe cynomolgus gravide, lorsque l'imipénème/cilastatine sodique (approximativement à raison de 100/100 mg/kg/jour, soit environ 3 fois la dose intraveineuse quotidienne recommandée habituelle en clinique) a été administré à une vitesse de perfusion simulant l'utilisation clinique, l'intolérance maternelle a été minimale (vomissements occasionnels), sans mortalité maternelle ni signes de tératogénicité, mais il a été observé une augmentation de la perte embryonnaire par rapport aux groupes témoins (voir rubrique 4.6).

Il n'a pas été mené d'études à long terme chez l'animal pour évaluer le potentiel carcinogène de l'imipénème/cilastatine.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1.Incompatibilités

Ce médicament est chimiquement incompatible avec le lactate et ne doit pas être reconstitué dans les solvants contenant du lactate. Cependant, il peut être administré dans un système de perfusion IV simultanément à une solution de lactate.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique 6.5.

6.2.Durée de conservation

36 mois.

Après reconstitution :

La stabilité physicochimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 2 heures à 25 °C ± 2 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après ouverture/reconstitution relèvent de la responsabilité de l'utilisateur

6.3.Précautions particulières de conservation

Ne pas conserver au-dessus de 25°C.

Ne pas congeler la solution reconstituée.

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir rubrique 6.2.

6.4.Nature du conditionnement primaire

Flacons en verre incolore de type III d'une contenance de 20 ml.

6.5.Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Chaque flacon est à usage unique.

Reconstitution :

Le contenu de chaque flacon doit être transféré dans 100 ml d'une solution pour perfusion appropriée (voir rubriques 6.1 et 6.2) : chlorure de sodium à 0,9 %. Dans des cas exceptionnels où le chlorure de sodium à 0,9 % ne peut pas être utilisé pour des raisons cliniques, le glucose à 5 % sera utilisé.

Il est suggéré d'ajouter environ 10 ml de la solution pour perfusion appropriée dans le flacon. Bien agiter et transférer le mélange obtenu dans le récipient de solution pour perfusion.

ATTENTION : LE MELANGE NE DOIT PAS ETRE UTILISE DIRECTEMENT POUR LA PERFUSION.

Répéter la procédure avec 10 ml supplémentaires de solution pour perfusion pour garantir que tout le contenu du flacon est transféré dans la solution pour perfusion. Agiter le mélange obtenu jusqu'à ce qu'il soit limpide.

La concentration de la solution reconstituée selon le procédé ci-dessus est d'environ 5 mg/ml pour l'imipénem et la cilastatine.

Les variations de couleur, d'incolore à jaune, n'affectent pas l'activité du produit.

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

7. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I (tableau A)

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché : LABORATOIRE PHARMACEUTICAL INSTITUTE

Date de publication : OCTOBRE 2026