

## MENTIONS LEGALES COMMUNES

### DENOMINATION DES MEDICAMENTS

**IMIPENEM/CILASTATINE KABI 250 mg/250 mg, poudre pour solution pour perfusion.**

**IMIPENEM/CILASTATINE KABI 500 mg/500 mg, poudre pour solution pour perfusion.**

### COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Dosage 250 mg/250 mg :

Chaque flacon contient une quantité d'imipénem monohydraté équivalente à 250 mg d'imipénem anhydre et une quantité de cilastatine sodique équivalente à 250 mg de cilastatine.

Excipient(s) à effet notoire : chaque flacon contient une quantité de bicarbonate de sodium équivalente à 0,8 mEq de sodium (environ 18,8 mg).

Dosage 500 mg/500 mg :

Chaque flacon contient une quantité d'imipénem monohydraté équivalente à 500 mg d'imipénem anhydre et une quantité de cilastatine sodique équivalente à 500 mg de cilastatine.

Chaque flacon contient une quantité de bicarbonate de sodium équivalente à 1,6 mEq de sodium (environ 37,5 mg).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique «Liste des excipients»

### FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour perfusion.

Poudre blanche à presque blanche ou jaune pâle.

### DONNEES CLINIQUES

#### Indications thérapeutiques

IMIPENEM/CILASTATINE KABI est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte et l'enfant d'un an et plus (voir rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Propriétés pharmacodynamiques ») :

- Infections intra-abdominales compliquées ;
- Pneumonie sévère, 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.

IMIPENEM/CILASTATINE KABI peut être utilisé chez les patients neutropéniques présentant une fièvre dont l'origine bactérienne est suspectée.

IMIPENEM/CILASTATINE KABI peut être utilisé dans le 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.

### Posologie et mode d'administration

#### Posologie

Les recommandations posologiques d'IMIPENEM/CILASTATINE KABI concernent la quantité d'imipénem/cilastatine à administrer.

La dose quotidienne d'IMIPENEM/CILASTATINE KABI doit tenir compte du type de l'infection et doit être donnée en doses égales basées sur la sensibilité du(des) pathogène(s) concerné(s) et de la fonction rénale du patient (voir aussi rubriques «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi» et «Propriétés pharmacodynamiques»).

### 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  $\leq$  90 ml/min/ (voir tableau 1)  
1) La dose quotidienne totale maximale ne devrait pas dépasser 4 000 mg/4 000 mg par jour.

### Patients avec 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)	Si la DOSE QUOTIDIENNE TOTALE est : 2 000 mg / jour	Si la DOSE QUOTIDIENNE TOTALE est : 3 000 mg / jour	Si la DOSE QUOTIDIENNE TOTALE est : 4 000 mg / jour
$\geq$ 90 (normal)	500 toutes les 6 heures	1 000 toutes les 8 heures	1 000 toutes les 6 heures
Diminution de la posologie (mg) pour les patients avec insuffisance rénale			
< 90 - $\geq$ 60	400 toutes les 6 heures	500 toutes les 6 heures	750 toutes les 8 heures
< 60 - $\geq$ 30	300 toutes les 6 heures	500 toutes les 8 heures	500 toutes les 6 heures
< 30 - $\geq$ 15	200 toutes les 6 heures	500 toutes les 12 heures	500 toutes les 12 heures

### Patients dont la clairance de la créatinine <15 ml/min/

IMIPENEM/CILASTATINE KABI 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, les recommandations posologiques correspondent à celles 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. IMIPENEM/CILASTATINE KABI 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, IMIPENEM/CILASTATINE KABI ne doit être utilisé que lorsque le bénéfice est supérieur au risque potentiel de convulsions (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Les données actuelles sont insuffisantes pour recommander l'utilisation d'IMIPENEM/CILASTATINE KABI chez les patients sous dialyse péritonéale.

### Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »).

### Patients âgés

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

### Population pédiatrique ≥ 1 an

Chez les enfants âgés de ≥ 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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

### **Mode d'administration**

IMIPENEM/CILASTATINE KABI doit être reconstitué puis dilué avant l'administration (voir rubriques « Incompatibilités », « Durée de conservation » et « Précautions particulières d'élimination et de manipulation »). 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.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant son administration, se reporter à la section « Précautions particulières d'élimination et de manipulation ».

### **Contre-indications**

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients listés en section « Liste 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).

### **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### **Générales**

Le choix de l'imipénem/cilastatine 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 antibiotiques 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 IMIPENEM/CILASTATINE KABI, 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 « Contre-indications »). La survenue d'une réaction allergique à IMIPENEM/CILASTATINE KABI 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 que 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 « Posologie et mode d'administration »).

## **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 « Indications thérapeutiques »).

## **Interaction avec l'acide valproïque**

L'administration concomitante d'imipénem/cilastatine et d'acide valproïque/valproate de sodium est déconseillée (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

## **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 « Effets indésirables »). L'arrêt du traitement par l'imipénem/cilastatine et l'administration d'un traitement spécifique contre *Clostridium difficile* doivent être envisagés. Il ne faut pas administrer de médicaments inhibant le péristaltisme.

## **Méningite**

IMIPENEM/CILASTATINE KABI 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 la rubrique « Posologie et mode d'administration » et dans cette rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » « 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 « Posologie et mode d'administration »). 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 épiléptogène.

En cas d'apparition de tremblements localisés, de myoclonies ou de convulsions, une évaluation neurologique du patient 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 d'IMIPENEM/CILASTATINE KABI ou d'arrêter IMIPENEM/CILASTATINE KABI.

IMIPENEM/CILASTATINE KABI 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, IMIPENEM/CILASTATINE KABI ne doit être utilisé que lorsque le bénéfice est supérieur au risque potentiel de convulsions (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »).

### **Population pédiatrique**

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

IMIPENEM/CILASTATINE KABI contient 0,8 mEq (18,8 mg) de sodium par dose pour le dosage 250 mg/250 mg et 1,6 mEq (37,5 mg) de sodium par dose pour le dosage 500 mg/500 mg. A prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

### **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Des crises convulsives généralisées ont été rapportées chez des patients qui recevaient du ganciclovir avec l'association d'imipénem/cilastatine. 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'imipénem et d'acide valproïque/valproate de sodium est déconseillée, et une alternative au traitement antibiotique ou antiépileptique, doit être envisagée (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

### **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 telle 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 d'IMIPENEM/CILASTATINE KABI et de probénécide a induit des augmentations minimales 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 % lorsqu'IMIPENEM/CILASTATINE KABI a été administré avec le probénécide. La co-administration d'IMIPENEM/CILASTATINE KABI 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.

Population pédiatrique

Les études d'interaction ont été réalisées uniquement chez l'adulte.

### **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 « Données de sécurité préclinique »). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu.

IMIPENEM/CILASTATINE KABI ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel 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 d'IMIPENEM/CILASTATINE KABI 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.

## **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 « Effets indésirables »).

## **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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »), 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 ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; 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.

<b>Classe de système d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effet indésirable</b>
<b>Infections et infestations</b>	Rare	Colite pseudomembraneuse, candidose
	Très rare	Gastro-entérite
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Fréquent	Éosinophilie
	Peu fréquent	Pancytopénie, neutropénie, leucopénie, thrombopénie, thrombocytose
	Rare	Agranulocytose
	Très rare	Anémie hémolytique, aplasie médullaire
<b>Affections du</b>	Rare	Réactions anaphylactiques

Classe de système d'organes	Fréquence	Effet indésirable
<b>système immunitaire</b>		
<b>Affections psychiatriques</b>	Peu fréquent	Troubles psychiques, incluant hallucinations et états confusionnels
<b>Affections du système nerveux</b>	Peu fréquent	Convulsions, activité myoclonique, étourdissements, somnolence
	Rare	Encéphalopathie, paresthésies, tremblements localisés, dysgueusie
	Très rare	Aggravation d'une myasthénie, céphalées
	Indéterminée	Agitation, dyskinésie
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	Rare	Perte d'audition
	Très rare	Vertiges, acouphènes
<b>Affections cardiaques</b>	Très rare	Cyanose, tachycardie, palpitations
<b>Affections vasculaires</b>	Fréquent	Thrombophlébite
	Peu fréquent	Hypotension
	Très rare	Bouffées vasomotrices
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Très rare	Dyspnée, hyperventilation, douleur pharyngée
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Fréquent	Diarrhée, vomissements, nausées. Les nausées et/ou vomissements liés au traitement par IMIPENEM/CILASTATINE KABI semblent survenir plus fréquemment chez les patients présentant une agranulocytose.
	Rare	Coloration des dents et/ou de la langue
	Très rare	Colite hémorragique, douleurs abdominales, pyrosis, glossite, hypertrophie des papilles linguales, hypersalivation
<b>Affections hépatobiliaires</b>	Rare	Insuffisance hépatique, hépatite
	Très rare	Hépatite fulminante
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Fréquent	Éruption cutanée (ex. exanthémateux)
	Peu fréquent	Urticaire, prurit
	Rare	Nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), angio-œdème, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, dermatite exfoliative
	Très rare	Hyperhydrose, modifications de la texture de la peau
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Très rare	Polyarthralgies, dorsalgies
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	Rare	Insuffisance rénale aiguë, oligurie/anurie, polyurie, coloration anormale des urines (anodine et ne devant pas être confondue avec une hématurie). Le rôle d'IMIPENEM/CILASTATINE KABI dans les modifications de la fonction rénale est difficile à évaluer, car les patients présentaient généralement des facteurs

Classe de système d'organes	Fréquence	Effet indésirable
		prédisposant à une azotémie prérenale ou à une altération de la fonction rénale.
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	Très rare	Prurit vulvaire
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Peu fréquent	Fièvre, douleur locale et induration au site d'injection, érythème au site d'injection
	Très rare	Gêne thoracique, asthénie/faiblesse
<b>Investigations</b>	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 (≥ 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 déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

### **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 IMIPENEM/CILASTATINE KABI. L'imipénem/cilastatine sodique est hémodialysable. Cependant, l'utilité de cette technique en cas de surdosage est inconnue.

## **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique, code ATC : J01D H51.**

### Mécanisme d'action

IMIPENEM/CILASTATINE KABI 250 mg/250 mg, poudre pour solution pour perfusion est une association de deux composants : l'imipénem et la cilastatine sodique dans un rapport de 1/1 (p/p).

L'imipénem, aussi appelé 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/pharmacodynamie (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**

Selon l'EUCAST, les concentrations minimales inhibitrices (CMI) critiques de l'imipénem, qui séparent les souches sensibles (S) des résistantes (R), sont les suivantes (v 1,1 2010-04-27) :

- *Enterobacteriaceae*<sup>1</sup> :  $S \leq 2$  mg/l,  $R > 8$  mg/l
- *Pseudomonas* sp.<sup>2</sup> :  $S \leq 4$  mg/l,  $R > 8$  mg/l
- *Acinetobacter* sp. :  $S \leq 2$  mg/l,  $R > 8$  mg/l
- *Staphylococcus* sp.<sup>3</sup> : déduite de la sensibilité à la céfoxitine
- *Enterococcus* sp. :  $S \leq 4$  mg/l,  $R > 8$  mg/l
- *Streptococcus* A, B, C, G : la sensibilité aux bêta-lactamines des groupes de streptocoques bêta-hémolytiques des groupes A, B, C et G est déduite de la sensibilité à la pénicilline.
- *Streptococcus pneumoniae*<sup>4</sup> :  $S \leq 2$  mg/l,  $R > 2$  mg/l
- Autres streptocoques<sup>4</sup> :  $S \leq 2$  mg/l,  $R > 2$  mg/l
- *Haemophilus influenzae*<sup>4</sup> :  $S \leq 2$  mg/l,  $R > 2$  mg/l
- *Moraxella catarrhalis*<sup>4</sup> :  $S \leq 2$  mg/l,  $R > 2$  mg/l
- *Neisseria gonorrhoeae* : les preuves sont insuffisantes pour affirmer qu'un traitement par l'imipénem est efficace sur *Neisseria gonorrhoeae*.
- Anaérobies à Gram positif :  $S \leq 2$  mg/l,  $R > 8$  mg/l
- Anaérobies à Gram négatif :  $S \leq 2$  mg/l,  $R > 8$  mg/l
- Concentrations critiques non liées à l'espèce<sup>5</sup> :  $S \leq 2$  mg/l,  $R > 8$  mg/l

<sup>1</sup> *Proteus* sp et *Morganella* sp. sont considérées comme des cibles médiocres pour l'imipénem.

<sup>2</sup> Pour *Pseudomonas*, les concentrations critiques font référence à un traitement utilisant des injections fréquentes de fortes doses (1 g toutes les 6 heures).

<sup>3</sup> La sensibilité des staphylocoques aux carbapénèmes est extrapolée de la sensibilité à la céfoxitine.

<sup>4</sup> Les souches ayant des CMI supérieures à la concentration critique sensible sont très rares ou n'ont pas encore été décrites. L'identification et les tests de sensibilité de ces isolats doivent être répétés et si le résultat est confirmé, la souche doit être envoyée à un laboratoire de référence. Tant qu'il n'existe pas de données sur la réponse clinique pour les isolats qui présentent une CMI supérieure à la concentration critique supérieure actuellement définie, ceux-ci doivent être considérés comme résistants.

<sup>5</sup> Les concentrations critiques non spécifiques d'espèce ont été déterminées principalement sur la base des données PK/PD et sont indépendantes de la distribution des CMI spécifiques d'espèces. Elles s'appliquent uniquement aux espèces pour lesquelles il n'existe pas de concentrations critiques spécifiques ou de notes de bas de page.

## **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.

<b>Espèces habituellement sensibles :</b>
<b>Aérobies à Gram positif :</b>
<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (sensible à la méticilline)* <i>Staphylococcus coagulase-négatif</i> (sensible à la méticilline) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> Streptocoques du groupe <i>viridans</i>
<b>Aérobies à Gram négatif :</b>
<i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Serratia marcescens</i>
<b>Anaérobies à Gram positif :</b>
<i>Clostridium perfringens</i> ** <i>Peptostreptococcus</i> sp.**
<b>Anaérobies à Gram négatif :</b>
<i>Bacteroides fragilis</i> <i>Bacteroides</i> du groupe <i>fragilis</i> <i>Fusobacterium</i> sp. <i>Porphyromonas asaccharolytica</i> <i>Prevotella</i> sp. <i>Veillonella</i> sp.
<b>Espèces inconstamment sensibles</b>
<b>Résistance acquise ≥ 10%</b>
<b>Aérobies à Gram négatif :</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Espèces naturellement résistantes :</b>
<b>Anaérobies à Gram positif :</b>
<i>Enterococcus faecium</i>
<b>Aérobies à Gram négatif :</b>
Certaines souches de <i>Burkholderia cepacia</i> (anciennement <i>Pseudomonas cepacia</i> ) <i>Legionella</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (anciennement <i>Xanthomonas maltophilia</i> , anciennement <i>Pseudomonas maltophilia</i> )
<b>Autres</b>
<i>Chlamydia</i> sp. <i>Chlamydophila</i> sp. <i>Mycoplasma</i> sp. <i>Ureoplasma urealyticum</i>

\* 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.

## **Propriétés pharmacocinétiques**

### **Imipénem**

#### **Absorption**

Après une perfusion intraveineuse d'IMIPENEM/CILASTATINE KABI en 20 minutes chez des volontaires sains, les concentrations plasmatiques maximales d'imipénem ont été de 12 à 20 µg/ml pour la dose 250 mg/250 mg, de 21 à 58 µg/ml pour la dose 500 mg/500 mg et de 41 à 83 µg/ml pour la dose 1000 mg/1000 mg. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes ont été respectivement de 17 µg/ml, 39 µg/ml et 66 µg/ml après les doses de 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg et 1 000 mg/1 000 mg. A ces doses, les taux plasmatiques de l'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 déshydropeptidase-I. L'élimination urinaire a été de 5 à 40 %, avec une récupération moyenne de 15-20 % selon plusieurs études.

La cilastatine est un inhibiteur spécifique de l'enzyme déshydropeptidase-I qui inhibe efficacement le métabolisme de l'imipénem ; l'administration concomitante de l'imipénem et de la cilastatine permet ainsi d'atteindre des concentrations antibactériennes thérapeutiques d'imipénem dans les urines et dans le plasma.

#### **Élimination**

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 d'IMIPENEM/CILASTATINE KABI, 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 lorsqu'IMIPENEM/CILASTATINE KABI a été administré à intervalles de six heures chez des patients ayant une fonction rénale normale.

### **Cilastatine**

#### **Absorption**

Après une perfusion intraveineuse d'IMIPENEM/CILASTATINE KABI 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 d'IMIPENEM/CILASTATINE KABI. On ne retrouve plus de cilastatine dans les urines après la 10<sup>ème</sup> heure. Environ 10% sont éliminés sous forme de métabolite N-acétyle, qui possède une activité inhibitrice de la déshydropeptidase comparable à celle de la cilastatine. L'activité de la déshydropeptidase-I dans le rein revient rapidement à un niveau normal après l'élimination de la cilastatine de la circulation sanguine.

### **Pharmacocinétique dans les populations particulières**

#### **Insuffisance rénale**

Après une dose intraveineuse unique de 250 mg/250 mg d'IMIPENEM/CILASTATINE KABI, 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 ( $Cr_{CL}$ ) 50-80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), modérée ( $Cr_{CL}$  30-< 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) et sévère ( $Cr_{CL}$  < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale ( $Cr_{CL}$  > 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 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 d'IMIPENEM/CILASTATINE KABI 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 KABI, 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 « Posologie et mode d'administration »).

#### 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 « Posologie et mode d'administration »).

#### Population pédiatrique

La clairance (CL) et le volume de distribution (Vd) 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 d'IMIPENEM/CILASTATINE KABI 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  $91 \pm 7,0$  minutes et  $69 \pm 15$  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 « Posologie et mode d'administration »).

### **Données de sécurité préclinique**

Les données précliniques de toxicité à doses répétées et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études chez l'animal ont montré que la toxicité induite par l'imipénem seul était limitée au rein. L'administration concomitante de cilastatine et d'imipénem à proportion 1:1 a évité les effets néphrotoxiques de l'imipénem chez le lapin et le singe. Les éléments disponibles indiquent que la cilastatine prévient la néphrotoxicité en bloquant l'entrée de l'imipénem dans les cellules tubulaires.

Une étude de tératologie chez des guenons cynomolgus gravides recevant l'association imipénem/cilastatine sodique à doses de 40/40 mg/kg/jour (bolus intraveineux) a donné lieu à une toxicité maternelle impliquant notamment des vomissements, une anorexie, une perte de poids corporel, des avortements, et la mort dans certains cas. Lorsque des doses d'imipénem/cilastatine sodique (environ 100/100 mg/kg/jour, soit environ 3 fois la dose journalière habituelle recommandée chez l'homme par voie intraveineuse) ont été administrées à des guenons cynomolgus gravides avec une vitesse de perfusion semblable à celle utilisée en clinique, on a assisté à une intolérance maternelle minimale (vomissements occasionnels), à aucun décès maternel, à aucun signe de tératogénicité, mais à une augmentation des pertes embryonnaires par rapport aux groupes témoins (voir rubrique « Fertilité, grossesse et allaitement »).

Aucune étude sur le long terme n'a été réalisée chez l'animal pour évaluer le potentiel carcinogène de l'imipénem/cilastatine.

## **DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **Liste des excipients**

Bicarbonate de sodium.

### **Incompatibilités**

Ce médicament est chimiquement incompatible avec le lactate et ne doit pas être reconstitué dans des 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 « Précautions particulières d'élimination et de manipulation ».

### **Durée de conservation**

3 ans.

#### Après reconstitution/dilution :

Les solutions diluées / reconstituées doivent être utilisées immédiatement. Le temps écoulé entre le début de la reconstitution et la fin de la perfusion intraveineuse ne doit pas excéder deux heures.

### **Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique « Durée de conservation ».

### **Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en verre incolore de type III de 20 ml, fermé au moyen d'un bouchon en caoutchouc bromobutyle de 20 mm et recouvert d'une capsule en aluminium de type flip-off. Boîte de 10 flacons de 20 ml.

### **Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Chaque flacon est à usage unique exclusivement.

#### **Reconstitution :**

Ajouter 50 ml (pour le dosage à 250 mg) ou 100 ml (pour le dosage à 500 mg) d'une solution appropriée pour perfusion (voir rubrique « Incompatibilités » et « Durée de conservation ») : solution de chlorure de sodium à 0,9 %. Dans des circonstances exceptionnelles où une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ne peut être utilisée pour des raisons cliniques, une solution de glucose à 5% peut être utilisée.

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 MÉLANGE NE DOIT PAS ÊTRE UTILISÉ 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 médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**FRESENIUS KABI FRANCE**

5, PLACE DU MARIVEL  
92316 SEVRES CEDEX

## **NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Dosage 250 mg/250 mg :

34009 575 978 7 0 : Poudre en flacon verre de 20 ml, muni d'un bouchon (caoutchouc bromobuthylé).  
Boîte de 10.

Dosage 500 mg/500 mg :

34009 576 421 6 7 : Poudre en flacon verre de 20 ml, muni d'un bouchon (caoutchouc bromobuthylé).  
Boîte de 10.

Liste I. Médicaments soumis à prescription hospitalière. Agréés coll. Non remboursés Sec. Soc.

## **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

26 octobre 2009, renouvelée le 6 mai 2016.

## **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

27 septembre 2016.