

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Imi-lux®
Imipénem-Cilastatine

1.1 Dosage 500 mg/500mg

1.2 Forme pharmaceutique Poudre pour solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon d'Imi-lux contient de l'imipénem monohydraté équivalant à 500 mg d'imipénem et de la cilastatine sodique équivalent à 500 mg de cilastatine.

Excipient(s) à effet notoire :

La poudre contient approximativement 37,6 mg ou 1,6mEq de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION

Poudre pour solution pour perfusion

Poudre blanche à jaune clair.

Boîte de 1 flacon.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Imi-lux est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte et l'enfant âgé d'un an et plus:

- 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.

Imi-lux peut être utilisée chez les patients neutropéniques présentant une fièvre dont l'origine bactérienne est suspectée.

Imi-lux 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.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose quotidienne de Imi-lux doit tenir compte du type d'infection, et être administrée en doses divisées égales en fonction du degré de sensibilité du/des pathogène(s), et la fonction rénale du patient.

Adultes et adolescents ayant une fonction rénale normale

Pour les patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine > 70 ml/min/1,73 m²), les schémas posologiques recommandés sont :

- 500 mg/500 mg toutes les 6 heures
OU
- 1000 mg/1000 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.

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

Adultes et adolescents avec insuffisance rénale

Le tableau 1 donne la valeur pour déterminer la dose réduite chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale.

1. Choisissez d'abord la dose quotidienne totale (c'est-à-dire 2000/2000, 3000/3000 ou 4000/4000 mg/jour), habituellement applicable aux patients adultes ayant une fonction rénale normale.
2. Puis sélectionnez le schéma posologique à dose réduite en fonction de la clairance de la créatinine du patient.

Tableau 1: Schéma à dose réduite chez les adultes présentant une insuffisance rénale

Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose quotidienne totale en mg/jour pour les patients avec une fonction rénale normale		
	2000/2000 500/500 Toutes les 6h	3000/3000 1000/1000 Toutes les 8h	4000/4000 1000/1000 Toutes les 6h
≥ 90 (normale)			
Dose réduite en mg pour les patients avec une diminution de la fonction rénale			
<90 - ≥ 60	400/400 Toutes les 6h	500/500 Toutes les 6h	750/750 Toutes les 8h
<60 - ≥30	300/300 Toutes les 6h	500/500 Toutes les 8h	500/500 Toutes les 6h
<30 - ≥15	200/200 Toutes les 6h	500/500 Toutes les 12h	500/500 Toutes les 12h
< 15	Ces patients ne doivent pas recevoir le Imi-lux, 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. Imi-lux 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, Imi-lux ne doit être utilisé que lorsque le bénéfice est supérieur au risque potentiel de convulsions.

Les données actuelles sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de Imi-lux chez les patients sous dialyse péritonéale.

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Patients âgés

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients âgés ayant une fonction rénale normale.

Population pédiatrique

Enfants au-dessus d'un 1 an

Chez les enfants âgés de plus d' 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.

Enfants en dessous d'un 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).

Mode d'administration

Imi-lux est un poudre pour solution à diluer pour perfusion. La poudre doit être reconstitué puis dilué avant l'administration.

- 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 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 Imi-lux, 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. La survenue d'une réaction allergique à Imi-lux 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.

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.

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. 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

Imipénem-cilastatine 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 apparaître lorsque la dose n'est pas adaptée à la fonction rénale.

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. Le traitement antiépileptique 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 de Imi-lux ou d'arrêter Imi-lux.

Sodium

Imi-lux contient approximativement 37,6 mg de sodium (1.6 mEq). A prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

Population pédiatrique

Les données cliniques sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de Imipénem/Cilastatine chez les enfants de moins de 1 an ou chez les enfants présentant une fonction rénale altérée (créatininémie > 2 mg/dl).

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

Ganciclovir

Des crises convulsives généralisées ont été rapportées chez des patients qui recevaient du ganciclovir avec l'association imipénem/cilastatine. Ces médicaments ne doivent être administrés de façon concomitante que si le bénéfice potentiel est supérieur aux risques.

Valproate

Des diminutions des concentrations d'acide valproïque, pouvant chuter en dessous du seuil thérapeutique, ont été rapportées lorsque l'acide valproïque a été coadministré 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.

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 Normalised 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.

Probénécide

L'administration concomitante d'imipénem/cilastatine et de probénécid 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% lorsque imipénem/cilastatine a été administré avec le probénécid. La co-administration de imipénem/cilastatine et de probénécid 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

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.

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. Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu. Imi-lux 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 de Imi-lux est jugée nécessaire, le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant doit être évalué par rapport au risque possible pour celui-ci.

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.

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 %), 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).

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	éosinophilie
	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
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 traitement par Imi-lux® 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,

Classe de système d'organes	Fréquence	Effet indésirable
		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 (syndrome de Lyell), angio-œdème, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, dermatite exfoliative
	Très rare	hyperhidrose, modifications de la texture de la peau
Affections musculosquelettiques 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 Imipénem/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

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

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 imipénem / cilastatine. 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 : J01DH51

Mécanisme d'action

Imi-lux 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.

Relations 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.

Points de rupture

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).

<i>Enterobacteriaceae</i> ⁽¹⁾	S ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp ⁽²⁾	S ≤ 4 mg/l, R > 8 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp	S ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp ⁽³⁾	déduite de la sensibilité à la céfoxitine
<i>Enterococcus</i> spp	S ≤ 4 mg/l, R > 8 mg/l
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G	la sensibilité aux bêtalactamines des streptocoques bêta-hémolytiques des groupes A, B, C et G est déduite de la sensibilité à la pénicilline
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁽⁴⁾	S ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l

Autres streptocoques ⁽⁴⁾	S ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> ⁽⁴⁾	S ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
<i>Moraxalla catarrhalis</i> ⁽⁴⁾	S ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoea</i>	les preuves sont insuffisantes pour affirmer qu'un traitement par l'imipénem est efficace sur <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Anaérobies à Gram positif	S ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
Anaérobies à Gram négatif	S ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
Concentrations critiques non liées à l'espèce ⁽⁵⁾	S ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l

(1) *Proteus* spp et *Morganella* spp sont considérés comme des cibles médiocres pour l'imipénem.

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

(3) La sensibilité des staphylocoques aux carbapénèmes est extrapolée de la sensibilité à la céfoxitine.

(4) 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.

(5) 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 en fonction 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.

Espèces habituellement sensibles
Aérobies à Gram positif
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensible à la méticilline) ⁽¹⁾
<i>Staphylococcus coagulase négative</i> (sensible à la méticilline)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Streptocoques du groupe <i>viridans</i>
Aérobies à Gram négatif
<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>
Anaérobies à Gram positif
<i>Clostridium perfringens</i> ⁽²⁾
<i>Peptostreptococcus</i> spp ⁽²⁾
Anaérobies à Gram négatif
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Bacteroides</i> du groupe <i>fragilis</i>
<i>Fusobacterium</i> spp
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
<i>Prevotella</i> spp
<i>Veillonella</i> spp
Espèces inconstamment sensibles
Aérobies à Gram négatif
<i>Acinetobacter baumannii</i>

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Espèces naturellement résistantes
Aérobies à Gram positif
<i>Enterococcus faecium</i>
Aérobies à Gram négatif
Certaines souches de <i>Burkholderia cepacia</i> (anciennement <i>Pseudomonas cepacia</i>)
<i>Legionella</i> spp
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (anciennement <i>Xanthomonas maltophilia</i> , anciennement <i>Pseudomonas maltophilia</i>)
Autres
<i>Chlamydia</i> spp
<i>Chlamydophila</i> spp
<i>Mycoplasma</i> spp
<i>Ureoplasma urealyticum</i>

(1) Tous les staphylocoques résistants à la méticilline sont résistants à l'imipénem/cilastatine.

(2) La concentration critique non liée à l'espèce de l'EUCAST est utilisée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

IMIPENEM

Absorption

Après une perfusion intraveineuse d'imipénem / cilastatine 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 1 000 mg/1 000 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 jusqu'à moins de 1 µg/ml 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 15-20 % 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 d'Iminem / 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 imipénem / cilastatine a été administré à intervalles de six heures chez des patients ayant une fonction rénale normale.

CILASTATINE

Absorption

Après une perfusion intraveineuse de imipénem / 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 imipénem / cilastatine. On ne retrouve plus de cilastatine dans les urines après la 10^{ème} heure. Environ 10 % sont éliminés sous forme de métabolite N-acétyl, 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.

PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DANS DES POPULATIONS SPECIALES

Insuffisance rénale

Après une dose intraveineuse unique de 250 mg/250 mg de imipénem / 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 d'Iminem / 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'Iminem / 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.

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.

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 d'imipénem / cilastatine, 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 ± 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.

5.3 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 démontré que la toxicité provoquée par l'imipénem administré seul était limitée au rein. L'administration concomitante de cilastatine et d'imipénem à proportion de 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.

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Bicarbonate de sodium

6.2 Incompatibilités

Imi-lux 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.

L'association imipénem/cilastatine ne doit pas être mélangée ou ajoutée physiquement à d'autres antibiotiques.

6.3 Stabilité et conditions de conservation

Durée de conservation : 24 mois

Après reconstitution

Les solutions diluées doivent être utilisées immédiatement. L'intervalle de temps entre le début de la reconstitution et la fin de la perfusion intraveineuse ne doit pas dépasser 2 heures.

Conditions de conservation : Conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

Les solutions reconstituées doivent être utilisées immédiatement.

6.5 Nature du conditionnement primaire et contenu de l'emballage extérieur

Flacon tubulaire en verre de type I de 10 ml, fermé par un bouchon en caoutchouc butylique gris et scellé par un capuchon d'aluminium vert.

Boîte contenant 1 flacon avec la poudre stérile.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Produit à usage unique.

Reconstitution et dilution

Imi-lux est un poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Le contenu de chaque flacon doit être transféré dans 100 ml d'une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 0,9%.

D'abord ajouter une quantité appropriée de solution de perfusion (0,9% Chlorure de sodium). Bien agiter et transférer le mélange obtenu dans le récipient de solution pour perfusion. Répéter la procédure pour garantir que le contenu du flacon est complètement transféré dans la solution pour perfusion. Agiter le mélange obtenu jusqu'à ce qu'il soit limpide. Le mélange NE DOIT

PAS EXTRE utilisé directement pour la perfusion. La solution doit être diluée à 100 ml.

La concentration de la solution est environ 5mg/ml pour les deux substances, l'imipénem et la cilastatine.

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

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

7. INSCRIPTION À UNE LISTE DES SUBSTANCES VÉNÉNEUSES

Liste I

Produit hospitalier

8. FABRICANT

Venus Remedies Ltd

Hill Top Industrial State , Jharmajri, EPIP Phase I-Extn. Bhatoli Kalan, Baddi,
Distt. Solan , Himachal Pradesh, 173205, INDE

9. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Lux Pharma AG, Usteristrasse 12, 8001 Zürich, Suisse.

10. DATE DE LA DERNIÈRE RÉVISION DU TEXTE

03/2020