

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DU PATIENT SUR LES MÉDICAMENTS

^{Pr}TARO-Imipenem-Cilastatin

Imipénem et cilastatine pour injection

250 mg d'imipénem et 250 mg de cilastatine (sous forme de cilastatine sodique) par flacon
500 mg d'imipénem et 500 mg de cilastatine (sous forme de cilastatine sodique) par flacon

Poudre stérile pour solution, I.V. Infusion

USP

Antibiotique

Sun Pharma Canada Inc.,
126 East Drive
Brampton, ON
L6T 1C1

Date de l'autorisation initiale :
20 MAI 2010

Date de révision :
22 JUILLET 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 260927

MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES DES ÉTIQUETTES

4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

07/2022

7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

01/2021

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas applicables au moment de l'autorisation ne sont pas répertoriées.

MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES DES ÉTIQUETTES	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	5
1 INDICATIONS	5
1.1 Pédiatrie.....	6
1.2 Gériatrie	7
2 CONTRE-INDICATIONS	7
3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS GRAVES	7
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	7
4.1 Considérations posologiques.....	7
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	9
4.3 Reconstitution	10
4.4 Administration.....	11
4.5 Dose oubliée.....	12
5 SURDOSAGE	12
6 FORMES POSOLOGIQUES, FORCES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	12
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	12
7.1 Populations particulières	15
7.1.1 Femmes enceintes	15
7.1.2 Allaitement.....	15
7.1.3 Pédiatrie	16

7.1.4 Gériatrie	16
8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES	16
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	16
8.2 Effets indésirables des essais cliniques	16
8.2.1 Effets indésirables des essais cliniques – Pédiatrie	18
8.3 Effets indésirables moins fréquents au cours des essais cliniques	19
8.3.1 Effets indésirables moins fréquents au cours des essais cliniques – Pédiatrie	19
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives	19
8.5 Effets indésirables post-commercialisation.....	19
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	20
9.3 Interactions médicament-comportement	20
9.4 Interactions médicament-médicament.....	21
9.5 Interactions médicament-aliment	22
9.6 Interactions médicament-herbe	22
9.7 Interactions médicament-test de laboratoire	22
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	22
10.1 Mécanisme d'action	22
10.2 Pharmacodynamie	22
10.3 Pharmacocinétique	22
11 STOCKAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	35
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	35
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	36
13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	36
14 ESSAIS CLINIQUES	36
14.1 Essai clinique par indication	36

15 MICROBIOLOGIE	36
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	41
17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT À L'APPUI.....	53
RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS	54

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TARO-Imipenem-Cilastatin(imipénem et cilastatine pour injection) est indiqué pour :

TARO-Imipenem-Cilastatin peut être indiqué dans le traitement des infections graves causées par des souches sensibles de bactéries. Si cela s'avère nécessaire, on peut amorcer le traitement avant l'obtention des résultats des antibiogrammes, en se fondant sur les observations cliniques. Le traitement devra toutefois être réévalué une fois les résultats bactériologiques obtenus, et selon l'état clinique du patient.

L'imipénem est actif in vitro sur un grand nombre de bactéries aérobies et anaérobies à Gram positif et à Gram négatif, y compris la plupart des souches productrices de bêta-lactamases. Imipénem et cilastatine pour injection s'est avéré efficace chez les patients atteints des infections suivantes, monobactériennes ou polybactériennes, causées par les espèces et souches pathogènes des genres bactériens énumérés ci-dessous :

- Infections des voies respiratoires inférieures
- Infections urinaires
- Infections intra-abdominales
- Infections gynécologiques
- Septicémies
- Endocardites causées par *Staphylococcus aureus*
- Infections ostéo-articulaires
- Infections des structures cutanées

TARO-Imipenem-Cilastatin n'est pas indiqué pour le traitement de la méningite.

Aérobies à Gram positif

Nocardia asteroides

Staphylococcus spp. (sauf plusieurs souches méthicillino-résistantes)

Streptococcus spp.

[*Enterococcus faecium* (autrefois appelé *Streptococcus faecium*) n'est pas sensible à TARO-Imipenem-Cilastatin]

Aérobies à Gram négatif

Acinetobacter spp.

Citrobacter spp.

Enterobacter spp.

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae
Klebsiella spp.
Morganella morganii
Proteus spp. (indole positif et indole négatif)
Providencia spp.
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

Anaérobies à Gram positif

Clostridium spp. (sauf *C. difficile*)
Peptococcus spp.
Peptostreptococcus spp.

Anaérobies à Gram négatif

Bacteroides fragilis
Bacteroides spp. (espèces autres que *B. fragilis*)

Pour réduire l'apparition de bactéries pharmacorésistantes et pour maintenir l'efficacité de TARO-Imipenem-Cilastatin et d'autres antibactériens, TAROImipenem-Cilastatin doit être utilisé uniquement pour traiter les infections pour lesquelles il est démontré ou fortement présumé que des bactéries sensibles en sont la cause. Quand des cultures et des données sur la sensibilité sont disponibles, leurs résultats devraient orienter le choix ou l'ajustement de l'antibiothérapie. En l'absence de tels résultats, les données épidémiologiques et les profils de sensibilité locaux pourraient faciliter le choix empirique du traitement.

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (<3 mois) : D'après les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité chez les patients pédiatriques <3 mois n'ont pas été établies. (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#), [7.1.3 Pédiatrie](#) et [8.2.1 Effets indésirables des essais cliniques – Pédiatrie](#))

Pédiatrie (3 mois à 18 ans) : D'après les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de TARO-Imipenem-Cilastatin chez les patients pédiatriques ont été établies. (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#), [7.1.3 Pédiatrie](#) et [8.2.1 Effets indésirables des essais cliniques – Pédiatrie](#))

1.2 Gériatrie

Gériatrie (≥ 65 ans) : les données d'études cliniques et l'expérience suggèrent que l'utilisation dans la population gériatrique est associée à des différences d'innocuité ou d'efficacité. (voir [7.1.4 Gériatrie](#))

2 CONTRE-INDICATIONS

TARO-IMIPENEM-CILASTATIN EST CONTRE-INDIQUÉ CHEZ LES PATIENTS HYPERSENSIBLES À CE MÉDICAMENT OU À TOUT INGRÉDIENT DE LA PRÉPARATION, Y COMPRIS TOUT INGRÉDIENT NON MÉDICINAL OU COMPOSANT DU CONTENANT. POUR UNE LISTE COMPLÈTE, VOIR [6 FORMES POSOLOGIQUES, FORCES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS GRAVES

N'est pas applicable.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Les recommandations posologiques pour TARO-Imipenem-Cilastatin (imipénème et cilastatine sodique) représentent la quantité d'imipénème à administrer par voie intraveineuse. perfusion uniquement. Une quantité équivalente de cilastatine est également présente dans la solution.

La posologie de TARO-Imipenem-Cilastatin doit être déterminée en fonction de la gravité de l'infection, de la fonction rénale, de la sensibilité aux antibiotiques du ou des organismes responsables et de l'état du patient.

La durée médiane du traitement par l'imipénème et la cilastatine pour injection dans les essais cliniques pour les infections des différents systèmes de l'organisme variait de 6 à 10 jours, sauf pour l'endocardite et les infections osseuses et articulaires pour lesquelles la durée médiane du traitement était de 4 semaines.

4.1 Considérations posologiques

- **Posologie chez les adultes**
- La posologie de TARO-Imipenem-Cilastatin chez les patients adultes doit être basée sur la sensibilité suspectée ou confirmée aux agents pathogènes, comme indiqué dans le tableau 1 ci-dessous.
- Ces doses doivent être utilisées chez les patients dont la clairance de la créatinine (ClCr) est supérieure ou égale à 90 mL/min. Une réduction de dose doit être effectuée chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 90 ml/min, comme indiqué dans le **tableau 2**.
- Il est recommandé que la dose quotidienne totale maximale ne dépasse pas 4 g/jour.

Tableau 1. Posologie de TARO-IMIPENEM-CILASTATIN chez les patients adultes dont la clairance de la créatinine est supérieure ou égale à 90 mL/min

Susceptibilité suspectée ou avérée aux agents pathogènes	Posologie de TARO-IMIPENEM-CILASTATIN
Si l'infection est suspectée ou avérée due à une espèce bactérienne ou à un isolat sensible (S) (CLSI) (voir 15 MICROBIOLOGIE)	500 mg toutes les 6 heures OU 1000 mg toutes les 8 heures
Si l'infection est suspectée ou avérée due à une espèce bactérienne ou à un isolat intermédiaire (I) (CLSI) (voir 15 MICROBIOLOGIE)	1000 mg toutes les 6 heures

- **Posologie chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale**

Les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 90 mL/min doivent réduire la posologie de TARO-Imipenem-Cilastatin comme indiqué dans le tableau 2. La créatinine sérique doit représenter un état stable de la fonction rénale. Utilisez la méthode Cockcroft-Gault décrite ci-dessous pour calculer la clairance de la créatinine :

Homme : $\frac{\text{Poids (kg)} \times (140 - \text{âge})}{(72) \times \text{créatinine sérique (mg/100mL)}}$

Femme : $(0.85) \times (\text{valeur calculée pour les hommes})$

Tableau 2. Posologie de TARO-Imipenem-Cilastatin pour les patients adultes dans divers groupes de fonction rénale en fonction de la clairance estimée de la créatinine

	Clairance de la créatinine (mL/min)			
	Plus grand que ou égal à 90	Moins de 90 à supérieur ou égal à 60	Moins de 60 à supérieur ou égal à 30	Moins de 30 à supérieur ou égal à 15
Posologie de TARO-Imipenem-Cilastatin*,† Si l'infection est suspectée ou avérée due à une	500mg toutes les 6 heures	400mg toutes les 6 heures	300mg toutes les 6 heures	200mg toutes les 6 heures
	OU			

espèce bactérienne ou à un isolat sensible (S) (CLSI) (voir 15 MICROBIOLOGIE)	1000 mg toutes les 8 heures	500 mg toutes les 6 heures	500 mg toutes les 8 heures	500 mg toutes les 12 heures
Posologie de TARO-Imipenem-Cilastatin*,† Si l'infection est suspectée ou avérée due à une espèce bactérienne ou à un isolat intermédiaire (I) (CLSI) (voir 15 MICROBIOLOGIE)	1000 mg toutes les 6 heures	750 mg toutes les 8 heures	500 mg toutes les 6 heures	500 mg toutes les 12 heures

* Administrer des doses inférieures ou égales à 500 mg par perfusion intraveineuse de 20 à 30 minutes.

† Administrer des doses supérieures à 500 mg par perfusion intraveineuse de 40 à 60 minutes. Chez les patients qui développent des nausées pendant la perfusion, le débit de perfusion peut être ralenti.

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 à supérieure ou égale à 15 mL/min, il peut y avoir un risque accru de convulsions (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 15 mL/min ne doivent pas recevoir TARO-Imipenem-Cilastatin à moins que l'hémodialyse ne soit instaurée dans les 48 heures. Les renseignements sont insuffisants pour recommander l'utilisation de TARO-Imipenem-Cilastatin chez les patients sous dialyse péritonéale.

- **Posologie chez les patients hémodialysés**

Lors du traitement de patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 15 mL/min qui sont sous hémodialyse, utiliser les recommandations posologiques pour les patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 30 à supérieure ou égale à 15 mL/min dans le tableau 2 ci-dessus (voir [Posologie chez l'adulte patients souffrant d'insuffisance rénale](#)). L'imipénème et la cilastatine sont éliminés de la circulation pendant l'hémodialyse. Le patient doit recevoir TARO-Imipenem-Cilastatin après l'hémodialyse et à intervalles réguliers à partir de la fin de cette séance d'hémodialyse. Les patients dialysés, en particulier ceux qui ont une maladie du SNC de fond, doivent être étroitement surveillés ; pour les patients sous hémodialyse, TARO-Imipenem-Cilastatin n'est recommandé que lorsque les bienfaits l'emportent sur le risque potentiel de convulsions. (voir [Posologie chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale](#)).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- **Patients pédiatriques (3 mois à 18 ans)**

TARO-Imipenem-Cilastatin n'est pas recommandé chez les patients pédiatriques atteints d'infections du SNC en raison du risque de convulsions (voir [7.1.3 Pédiatrie](#) et [8.2 Effets indésirables des essais cliniques](#)).

TARO-Imipenem-Cilastatin n'est pas recommandé chez les patients pédiatriques de moins de 30 kg atteints d'insuffisance rénale, car aucune donnée n'est disponible (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [7.1.3 Pédiatrie](#)).

D'après des études chez l'adulte, la dose quotidienne totale maximale chez les patients

pédiatriques ne doit pas dépasser 4 g/jour (voir [Posologie chez l'adulte](#)).

La posologie recommandée pour les patients pédiatriques atteints d'infections non liées au SNC est indiquée dans le tableau 3 ci-dessous :

Tableau 3 : Posologie recommandée de TARO-Imipenem-Cilastatin chez les patients pédiatriques pour les infections non liées au SNC

Âge	Dose (mg/kg) *,†	Fréquence (heures)
Supérieur ou égal à 3 Mois d'âge	15-25mg/kg	Toutes les 6 heures

* Les doses inférieures ou égales à 500 mg doivent être administrées par perfusion intraveineuse de 20 à 30 minutes.

† Les doses supérieures à 500 mg doivent être administrées par perfusion intraveineuse sur 40 à 60 minutes.

Recommander que la dose quotidienne totale maximale ne dépasse pas 4 g/jour.

4.3 Reconstitution

Produits parentéraux :

Préparation de la solution TARO-Imipenem-Cilastatine pour administration IV

TARO-Imipenem-Cilastatin est fourni sous forme de poudre sèche dans un flacon à dose unique qui doit être reconstitué et dilué davantage en utilisant une technique aseptique avant la perfusion IV, comme indiqué ci-dessous.

- Pour préparer la solution pour perfusion, le contenu du flacon doit être reconstitué en ajoutant environ 10 ml du diluant approprié au flacon (voir [11 CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION](#)).
- Retirer 20 mL (10 mL fois 2) de diluant de la poche de perfusion appropriée et constituer le flacon avec 10 mL de diluant. La suspension reconstituée ne doit pas être administrée par perfusion IV directe.
- Après reconstitution, bien agiter le flacon et transférer la suspension résultante dans les 80 ml restants de la poche de perfusion.
- Ajouter les 10 mL supplémentaires de solution pour perfusion au flacon et bien agiter pour assurer un transfert complet du contenu du flacon ; répéter le transfert de la suspension résultante dans la solution pour perfusion avant l'administration. Agiter le mélange obtenu jusqu'à ce qu'il soit clair.
- Chez les patients insuffisants rénaux, une dose réduite de TARO-Imipenem-Cilastatin sera administrée en fonction de la ClCr du patient, déterminée dans le tableau 2. Préparez 100 mL de solution pour perfusion comme indiqué ci-dessus. Sélectionnez le volume (mL) de la solution de perfusion finale nécessaire pour la dose appropriée de TARO-Imipenem-Cilastatin comme indiqué dans le tableau 4.

Les produits médicamenteux parentéraux doivent être inspectés visuellement pour déceler les particules et la décoloration avant l'administration, chaque fois que la solution et le contenant le permettent. Jeter si une décoloration ou des particules visibles sont observées.

Tableau 4 : Préparation des doses de TARO-Imipenem-Cilastatine

Clairance de la créatinine (mL/min)	Fiole	Posologie de TARO-Imipénème-Cilastatine (imipénème/cilastatine (mg))	Volume (mL) de solution à être retiré et jeté de la préparation	Volume (mL) de la solution de perfusion finale nécessaire pour le dosage
Plus grand que ou égal à 90	500 mg	500/500	N/A	100
Moins de 90 supérieur ou égal à 60	500 mg	400/400	20	80
Moins de 60 supérieur ou égal à 30	500 mg	300/300	40	60
Moins de 30 supérieur ou égal à 15	500 mg	200/200	60	40
Moins de 30 à supérieur ou égal à 15	250 mg	200 / 200	20	80

4.4 Administration

ATTENTION : LE CONTENU DES FLACONS N'EST PAS POUR LA PERFUSION DIRECTE.

Chaque dose reconstituée de 500 mg doit être administrée par perfusion intraveineuse en 20 à 30 minutes.

Chaque la dose de 1000 mg doit être perfusée en 40 à 60 minutes. Chez les patients qui développent des nausées pendant la perfusion, le débit de perfusion peut être ralenti (voir [Posologie chez l'adulte](#)).

- Administrer 500 mg par perfusion intraveineuse en 20 à 30 minutes.
- Administrer 1000 mg par perfusion intraveineuse en 40 à 60 minutes.
- Chez les patients qui développent des nausées pendant la perfusion, le débit de perfusion peut être ralenti.

4.5 Dose oubliée

Le programme d'injection sera fixé par le médecin, qui surveillera la réponse et l'état de déterminer quel traitement est nécessaire.

5 SURDOSAGE

En cas de surdosage, interrompre l'administration de TARO-Imipenem-Cilastatin, traiter les symptômes et prendre les mesures de soutien nécessaires, le cas échéant. L'imipénem-cilastatine sodique est éliminé par hémodialyse. On n'a pas établi l'utilité de cette procédure en cas de surdosage.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, FORCES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 5 – Formes posologiques, Forces, Composition et Conditionnement

Voie d'administration	Formes posologiques, Forces, Composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineux	Poudre pour solution, 250 mg imipenem and 250 mg cilastatin	Bicarbonate de sodium
Intraveineux	Poudre pour solution, 500 mg imipenem and 500 mg cilastatin	Bicarbonate de sodium

TARO-Imipénem-Cilastatine est présenté sous forme de poudre stérile dans des fioles renfermant un mélange d'imipénem monohydrate USP et de cilastatine sodique USP et contenant du bicarbonate de sodium comme tampon :

250 mg d'équivalent imipénem et 250 mg d'équivalent cilastatine dans des flacons de 30 mL en verr transparent au capuchon bleu.

500 mg d'équivalent imipénem et 500 mg d'équivalent cilastatine dans des flacons de 30 mL en verr transparent au capuchon rouge.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

GÉNÉRAL

DES RÉACTIONS GRAVES ET PARFOIS MORTELLES (ANAPHYLACTIQUES) ONT ÉTÉ SIGNALÉES AVEC LA PLUPART DES ANTIBIOTIQUES BÊTA-LACTAM. CES RÉACTIONS SONT PLUS SUSCEPTIBLES DE SE PRODUIRE CHEZ LES PERSONNES AYANT DES ANTÉCÉDENTS DE SENSIBILITÉ À PLUSIEURS ALLERGÈNES.

IL EXISTE DES PREUVES CLINIQUES ET DE LABORATOIRE D'ALLERGÉNICITÉ CROISÉE PARTIELLE

ENTRE L'IMIPÉNEM ET LA CILASTATINE POUR INJECTION ET LES AUTRES ANTIBIOTIQUES BÊTA-LACTAM. AVANT DE COMMENCER UN TRAITEMENT AVEC TARO-IMIPENEM-CILASTATIN, UNE ENQUÊTE ATTENTIVE DOIT ÊTRE EFFECTUÉE CONCERNANT UNE RÉACTION D'HYPERSENSIBILITÉ ANTÉRIEURE AUX ANTIBIOTIQUES BÊTA-LACTAM, PÉNICILLINES ET CÉPHALOSPORINES ET AUTRES ALLERGÈNES.

SI UNE RÉACTION ALLERGIQUE AU TARO-IMIPENEM-CILASTATIN SE PRODUIT, LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE ARRÊTÉ ET LES MESURES APPROPRIÉES PRENDRE. LES RÉACTIONS ANAPHYLACTIQUES GRAVES NÉCESSITENT UN TRAITEMENT IMMÉDIAT AVEC DE L'ÉPINÉPHRINE ET D'AUTRES MESURES D'URGENCE.

Des effets indésirables sur le SNC tels qu'une activité myoclonique, des états confusionnels ou des convulsions ont été signalés avec Imipénem et cilastatine pour injection, en particulier lorsque les doses recommandées en fonction de la fonction rénale et du poids corporel étaient dépassées. Ces expériences se sont produites le plus souvent chez des patients présentant des troubles du SNC (par exemple, des lésions cérébrales ou des antécédents de convulsions) et/ou qui ont une fonction rénale altérée. Cependant, il y avait de rares rapports dans lesquels il n'y avait aucun trouble sous-jacent du SNC reconnu ou documenté.

Lorsque les doses recommandées étaient dépassées, les patients adultes avec une clairance de la créatinine ≤ 20 mL/min/1,73 m², sous hémodialyse ou non, avaient un risque plus élevé d'activité convulsive que ceux sans altération de la fonction rénale. L'observance étroite aux schémas posologiques recommandés est recommandée, en particulier chez les patients présentant des facteurs connus qui prédisposent aux convulsions (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Les patients dont la clairance de la créatinine est ≤ 5 mL/min/1,73 m² ne doivent pas recevoir TARO-Imipenem-Cilastatin à moins que l'hémodialyse ne soit instaurée dans les 48 heures.

Pour les patients sous hémodialyse, TARO-Imipenem-Cilastatin est recommandé uniquement lorsque les avantages l'emportent sur le risque potentiel de convulsions.

Le traitement anticonvulsivant doit être poursuivi chez les patients présentant un trouble convulsif connu. En cas de tremblements focaux, de myoclonies ou de convulsions, les patients doivent être évalués neurologiquement et placés sous traitement anticonvulsivant s'il n'a pas déjà été institué. Si les symptômes du SNC persistent, la posologie de TARO-Imipenem-Cilastatin doit être diminuée ou interrompue (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES / Interactions médicament-médicament INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Effets indésirables cutanés graves

Des effets indésirables cutanés sévères (SCAR) tels que la pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP), la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques

(DRESS), le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la nécrolyse épidermique toxique (NET) ont été rapportés en association avec la bêta -traitement aux lactamines. En cas de suspicion de cicatrice, TARO-Imipenem-Cilastatin doit être interrompu et un traitement et/ou des mesures appropriées doivent être prises.

Neurologique

Des convulsions et d'autres effets indésirables sur le SNC, tels que des états confusionnels et une activité myoclonique, ont été signalés pendant le traitement par imipénem et cilastatine pour injection (voir [8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES](#)).

Des rapports de cas dans la littérature ont montré que la co-administration de carbapénèmes, y compris l'imipénème, à des patients recevant de l'acide valproïque ou du divalproex sodique entraîne une réduction des concentrations sériques d'acide valproïque. Les concentrations d'acide valproïque peuvent chuter en dessous de la plage thérapeutique à la suite de cette interaction. Dans certains cas de co-administration d'imipénème avec l'acide valproïque, des crises convulsives se sont produites. L'augmentation de la dose d'acide valproïque ou de divalproex sodique peut ne pas être suffisante pour surmonter cette interaction. L'utilisation concomitante d'imipénème et d'acide valproïque/divalproex sodique n'est généralement pas recommandée. Les antibactériens autres que les carbapénèmes doivent être envisagés pour traiter les infections chez les patients dont les crises sont bien contrôlées par l'acide valproïque ou le divalproex sodique. Si l'administration de TARO-Imipenem-Cilastatin est nécessaire, un traitement anticonvulsivant supplémentaire doit être envisagé (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES / Interactions médicament-médicament](#)).

Gastro-intestinal

Maladie associée à Clostridioides difficile

La maladie associée à Clostridioides difficile (MACD) a été signalée avec l'utilisation de nombreux agents antibactériens, y compris l'imipénem et la cilastatine pour injection. La DACD peut varier en gravité, allant d'une diarrhée légère à une colite mortelle. Il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de mégacôlon toxique ou de perforation du côlon suite à l'administration de tout agent antibactérien. La DACD a été signalée plus de 2 mois après l'administration d'agents antibactériens.

Le traitement avec des agents antibactériens peut altérer la flore normale du côlon et permettre la prolifération de Clostridioides difficile. Clostridioides difficile produit des toxines A et B, qui contribuent au développement du CDAD. La DACD peut entraîner une morbidité et une mortalité importantes. La CDAD peut être réfractaire au traitement antimicrobien.

Si le diagnostic de DACD est suspecté ou confirmé, des mesures thérapeutiques appropriées doivent être initiées. Les cas bénins de DACD répondent généralement à l'arrêt des agents antibactériens non dirigés contre *Clostridioides difficile*. Dans les cas modérés à graves, il faut envisager une prise en charge avec des liquides et des électrolytes, une supplémentation en protéines et un traitement avec un agent antibactérien cliniquement efficace contre *Clostridioides difficile*. Une évaluation chirurgicale doit être instituée selon les indications cliniques, car une intervention chirurgicale peut être nécessaire dans certains cas graves (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Sensibilité/Résistance

Développement de bactéries résistantes aux médicaments

Prescrire TARO-Imipenem-Cilastatin en l'absence d'une infection bactérienne avérée ou fortement soupçonnée est peu susceptible d'apporter des avantages au patient et risque de développer des bactéries résistantes aux médicaments. Une évaluation répétée de l'état du patient est essentielle. Si une surinfection survient pendant le traitement, des mesures appropriées doivent être prises.

Rénal

La posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale est basée sur la gravité de l'infection, mais la dose quotidienne maximale varie en fonction du degré d'insuffisance rénale (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'utilisation d'imipénem et de cilastatine pour injection chez les femmes enceintes n'a pas été étudiée. TARO-Imipenem-Cilastatin ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les avantages potentiels justifient les risques potentiels pour la mère et le fœtus.

Études de reproduction avec bolus I.V. les doses suggèrent une intolérance apparente à imipenem et cilastatine pour injection (y compris vomissements, inappétence, perte de poids corporel, diarrhée et mort) à des doses équivalentes à la dose humaine moyenne chez les lapines et les singes cynomolgus gravides qui n'est pas observée chez les animaux non gravides chez ces espèces ou d'autres. Dans d'autres études, imipénem et cilastatine pour injection ont été bien tolérés à des doses équivalentes ou supérieures (jusqu'à 11 fois la dose humaine moyenne) chez des rats et des souris gravides (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1.2 Allaitement

L'imipénem a été détecté dans le lait maternel. Si l'utilisation de TARO-Imipenem-Cilastatin est

jugée essentielle, la patiente ne doit pas allaiter.

7.1.3 Pédiatrie

Patients pédiatriques (~3 mois) : L'efficacité et la tolérabilité chez les nourrissons de moins de 3 mois n'ont pas encore été établies ; par conséquent, TARO-Imipenem-Cilastatin n'est pas recommandé dans le groupe d'âge pédiatrique de moins de 3 mois. Les données cliniques sont insuffisantes pour recommander l'utilisation d'imipénem et de cilastatine pour injection chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale (créatinine sérique > 2 mg/dL) (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

7.1.4 Gériatrie

Gériatrie (≥ 65 ans) : Aucun ajustement posologique n'est requis uniquement en fonction de l'âge (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Gériatrie](#)). Ce médicament est connu pour être en grande partie excrété par les reins et le risque de réactions toxiques à ce médicament peut être plus élevé chez les patients présentant une insuffisance rénale. Étant donné que les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir une fonction rénale diminuée, des précautions doivent être prises lors du choix de la dose et il peut être utile de surveiller la fonction rénale.

8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Adultes

Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez 1 723 patients traités dans les essais cliniques. Bon nombre de ces patients étaient gravement malades et souffraient de multiples maladies de fond et de troubles physiologiques, ce qui rend difficile la détermination du lien de causalité entre les effets indésirables et le traitement par imipénem et cilastatine pour injection.

8.2 Effets indésirables des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions bien précises. Les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques peuvent donc ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux des essais cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables des essais cliniques peuvent être utiles pour identifier et estimer les taux d'effets indésirables des médicaments dans le monde réel.

Les effets indésirables cliniques systémiques les plus fréquemment signalés ont été les nausées, la diarrhée, les vomissements, les éruptions cutanées, la fièvre, l'hypotension, les convulsions, les étourdissements, le prurit, l'urticaire et la somnolence.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des études cliniques et après commercialisation.

Effets indésirables locaux

Les réactions cliniques indésirables locales qui ont été signalées comme possiblement, probablement ou définitivement liées au traitement par imipénem et cilastatine pour injection étaient les suivantes :

	Fréquence (%)
Phlébite/thrombophlébite	3,1
Douleur au site d'injection	0,7
Érythème au site d'injection	0,4
Veine indurée	0,2
Veine perfusée infectée	0,1

Effets indésirables systémiques

Les réactions cliniques indésirables qui ont été signalées comme possiblement, probablement ou définitivement liées à Imipénem et cilastatine pour injection étaient les suivantes :

	Fréquence (%)
Appareil digestif	
Nausées	2,0
Diarrhée	1,8
Vomissements	1,5
Hyperplasie des papilles linguales	0,2
Colite pseudomembraneuse (voir 7 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS)	0,1
Colite hémorragique	< 0,1
Gastro-entérite	< 0,1
Douleur abdominale	< 0,1
Glossite	< 0,1
Brûlures d'estomac	< 0,1
Douleur pharyngée	< 0,1
Augmentation de la salivation	< 0,1
SNC	
Fièvre	0,5
Étourdissements	0,3
Convulsions (voir 7 PRÉCAUTIONS)	0,4
Somnolence	0,2

	Fréquence (%)
Confusion	<0,2
Myoclonie	0,1
Vertiges	0,1
Céphalées	0,1
Encéphalopathie	< 0,1
Paresthésie	< 0,1
Sens	
Surdité transitoire chez les patients présentant une atteinte auditive	< 0,1
Acouphène	< 0,1
Appareil respiratoire	
Dyspnée	0,1
Hyperventilation	< 0,1
Douleur au niveau de la colonne dorsale	< 0,1
Système cardiovasculaire	
Hypotension	0,4
Palpitations	0,1
Tachycardie	< 0,1
Reins	
Oligurie/anurie	< 0,1
Polyurie	< 0,1
Peau	
Éruption	0,9
Prurit	0,3
Urticaire	0,2
Modifications de la texture cutanée	0,1
Candidose	0,1
Érythème polymorphe	< 0,1
Œdème du visage	< 0,1
Bouffées vasomotrices	< 0,1
Cyanose	< 0,1
Hyperhidrose	< 0,1
Prurit vulvaire	< 0,1
Organisme entier	
Polyarthralgie	< 0,1
Asthénie/faiblesse	< 0,1

8.2.1 Effets indésirables des essais cliniques – Pédiatrie

Pédiatrie (≥3 mois) :

Dans les études portant sur 178 patients pédiatriques, les effets indésirables cliniques les plus courants (> 1 %) sans égard à la relation médicamenteuse étaient les suivants :

Système digestif : diarrhée (3,9 %), gastro-entérite (1,1 %), vomissements (1,1 %)

Peau : éruption cutanée (2,2 %), irritation au site IV (1,1 %)

Système urogénital : décoloration de l'urine (1,1 %)

Système cardiovasculaire : phlébite (2,2 %)

Dans ce groupe d'âge, des valeurs de laboratoire anormales pour l'hémoglobine, l'hématocrite, les neutrophiles, les éosinophiles, la numération plaquettaire, les protéines urinaires, la créatinine sérique, l'urée, l'AST et l'ALT sont survenues pendant le traitement*.

*les valeurs avant le traitement étaient normales

8.3 Effets indésirables moins fréquents au cours des essais cliniques

N'est pas applicable.

8.3.1 Effets indésirables moins fréquents au cours des essais cliniques – Pédiatrie

N'est pas applicable.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

Résultats des essais cliniques

Les changements de laboratoire indésirables, sans égard à la relation médicamenteuse, qui ont été signalés au cours des essais cliniques étaient les suivants :

Hépatique : Augmentation de l'ALT (SGPT), de l'AST (SGOT), de la phosphatase alcaline, de la bilirubine et de la LDH.

Hémique : augmentation des éosinophiles, test de Coombs positif, leucopénie (diminution des globules blancs), neutropénie (diminution des neutrophiles), augmentation des globules blancs, augmentation des plaquettes, thrombocytopénie (diminution des plaquettes), diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite, augmentation des monocytes, temps de prothrombine anormal, augmentation des lymphocytes, augmentation basophiles.

Électrolytes : diminution du sodium sérique, augmentation du potassium, augmentation du chlorure.

Rénal : Augmentation de l'azote sanguin dans l'urine (BUN), de la créatinine sérique.

Analyse d'urine : Présence de protéines urinaires, de globules rouges urinaires, de globules blancs urinaires, de cylindres urinaires, de bilirubine urinaire et d'urobilinogène urinaire.

8.5 Effets indésirables post-commercialisation

Les réactions suivantes ont été signalées depuis la commercialisation du médicament, mais se sont produites dans des circonstances où une relation causale n'a pu être établie. Cependant, dans ces événements rarement signalés, cette possibilité ne peut être exclue. Ainsi, ces observations sont répertoriées pour servir d'information d'alerte aux professionnels de santé :

- Insuffisance rénale aiguë. Le rôle d'imipénème et cilastatine pour injection dans les modifications de la fonction rénale est difficile à évaluer, car des facteurs prédisposant à l'azotémie prérénale ou à une altération de la fonction rénale sont généralement présents.
- Réactions anaphylactiques
- Œdème angio-neurotique
- Agitation
- Agranulocytose
- Dépression de la moelle osseuse
- Gêne thoracique
- Fièvre médicamenteuse
- Dyskinésie
- Dermatite exfoliative
- Hallucinations
- Perte d'audition
- L'anémie hémolytique
- Défaillance hépatique
- Hépatite (y compris hépatite fulminante)
- Jaunisse
- Pancytopénie
- Troubles psychiques
- Coloration des dents et/ou de la langue
- Syndrome de Stevens-Johnson
- Perversion du goût
- Nécrolyse épidermique toxique
- Tremblement
- Décoloration de l'urine.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

N'est pas applicable.

9.3 Interactions médicament-comportement

N'est pas applicable.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments répertoriés dans ce tableau sont basés soit sur des rapports de cas ou des études d'interactions médicamenteuses, soit sur des interactions potentielles en raison de l'ampleur et de la gravité attendues de l'interaction (c'est-à-dire celles identifiées comme contre-indiquées).

Tableau 6 - Interactions médicamenteuses établies ou potentielles

[Nom propre/commun]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Ganciclovir	C	imipénème	Des crises généralisées ont été signalés chez des patients ayant reçu du ganciclovir et imipénem et cilastatine pour injection. Ces médicaments ne doivent pas être utilisés en concomitance à moins que les avantages potentiels ne l'emportent sur les risques.
Acide valproïque ou divalproex sodique	C	Carbapénèmes, dont l'imipénème	Réduction de l'acide valproïque sérique concentrations. Les concentrations d'acide valproïque peuvent chuter en dessous de la plage thérapeutique à la suite de cette interaction. Dans certains cas de co-administration d'imipénème avec l'acide valproïque, des crises convulsives se sont produites. Le mécanisme de cette interaction est inconnu. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS
Probénécide	CT	imipénème	L'administration concomitante de imipénem et cilastatine pour injection et de probénécide entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques et de la demi-vie plasmatique de l'imipénème. Il n'est pas recommandé d'administrer du probénécide avec TARO-Imipenem-Cilastatin.

Légende : C = étude de cas ; CT = essai clinique ; T = Théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-herbe

Les interactions avec les produits à base de plantes n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-test de laboratoire

Les interactions avec les tests de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mécanisme d'action

L'imipénem exerce une action bactéricide en inhibant la synthèse de la paroi cellulaire chez les bactéries aérobies et anaérobies gram-positives et gram-négatives.

Imipénème et cilastatine pour injection comprend deux composants : (1) l'imipénème, un dérivé de la thiénamycine, un antibiotique carbapénème ; et (2) la cilastatine sodique, un inhibiteur spécifique de la déshydropeptidase-I, une enzyme rénale qui métabolise et inactive l'imipénème. La cilastatine bloque le métabolisme de l'imipénème dans le rein, de sorte que l'administration concomitante d'imipénème et de cilastatine permet d'atteindre des niveaux antibactériens d'imipénème dans l'urine.

L'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire est obtenue chez les bactéries gram-négatives par la liaison de l'imipénème aux protéines de liaison à la pénicilline (PBP). Dans le cas d'*Escherichia coli* et de souches sélectionnées de *Pseudomonas aeruginosa*, il a été démontré que l'imipénème a la plus grande affinité pour PBP-2, PBP-1a et PBP-1b, avec une activité plus faible contre PBP-3. La liaison préférentielle de l'imipénème sur PBP-2 et PBP-1b conduit à une conversion directe de la cellule individuelle en un sphéroplaste entraînant une lyse rapide et la mort cellulaire sans formation de filaments. Lorsque l'imipénème est retiré avant la destruction complète des espèces gram-négatives, les cellules viables restantes présentent un décalage mesurable, appelé « effet post-antibiotique » (PAE), avant la reprise d'une nouvelle croissance.

10.2 Pharmacodynamie

Voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#), [10.1 Mécanisme d'action](#), [10.3 Pharmacocinétique](#) et [15 MICROBIOLOGIE](#).

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Imipénem et cilastatine pour injection a été administré par perfusion intraveineuse de 20 minutes à une dose unique de 250/250 mg à 4 sujets masculins (âge moyen : 31,5 ± 0,6 ans), à une dose unique de 500/500 mg à 20 hommes sujets (âge moyen : 26,8 ± 4,1 ans), et à une dose unique de 1000/1000 mg à 8 sujets masculins (âge moyen : 24,8 ± 3,7 ans). Les niveaux plasmatiques maximaux d'imipénème et de cilastatine ont été mesurés à la fin d'une perfusion de 20 minutes et sont présentés dans le tableau 7. Les niveaux plasmatiques d'activité

antimicrobienne de l'imipénème sont proportionnels à la dose et diminuent en dessous de 1 mcg/mL ou moins en 4 à 6 heures.

TABLEAU 7 : PLAGE DES NIVEAUX PLASMATIQUES DE PIC D'IMIPENEM ET DE CILASTATINE APRÈS UNE I.V. DE 20 MINUTES PERFUSION D'IMIPENEM ET DE CILASTATINE POUR INJECTION

	250/250 mg	500/500 mg	1000/1000 mg
Imipénème (mcg/mL)	12 - 20	21 - 58	41 - 83
Cilastatine (mcg/mL)	21 - 26	21 - 55	56 - 88

Imipénème et cilastatine pour injection a été administré par voie intraveineuse, sur une période de 30 minutes, toutes les 6 heures, pendant une période de 10 jours, à une dose de 1 000/1 000 mg, à un groupe de six hommes volontaires (âge moyen 28,2 ± 5,0).

Les concentrations plasmatiques et urinaires moyennes d'imipénem sont présentées respectivement à la figure 1 et au tableau 8.

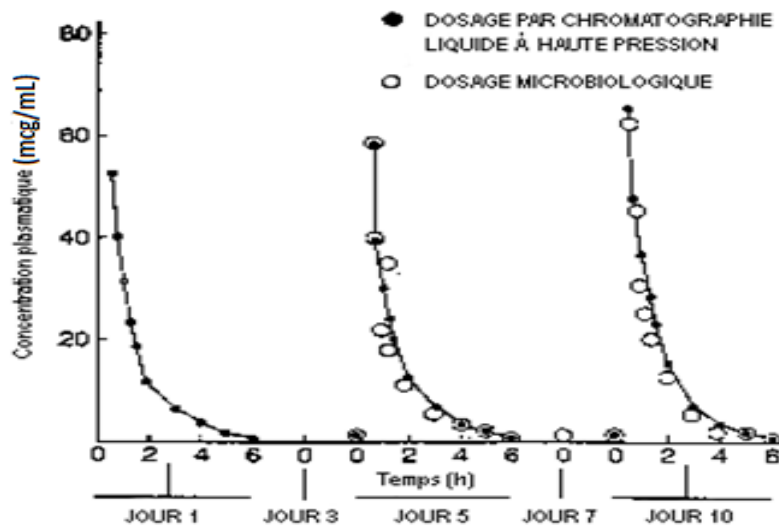


FIGURE 1 : PROFILS MOYENS DE CONCENTRATION PLASMATIQUE D'IMIPENEM LORSQUE L'IMIPENEM ET LA CILASTATINE POUR INJECTION SONT ADMINISTRES A UNE DOSE DE 1000/1000 mg, PAR I.V. PERFUSION SUR 30 min (toutes les 6 h) (n = 6)

TABLEAU 8 : CONCENTRATIONS URINAIRES MOYENNES D'IMIPÉNEM (mcg/mL ± S.D.) QUAND IMIPÉNEM ET CILASTATINE POUR INJECTION SONT ADMINISTRÉS À UNE DOSE DE 1000/1000 mg PAR I.V. PERFUSION SUR 30 min (toutes les 6 h)

	0-2 h	2-4 h	4-6 h
Jour 1	886,6 (± 511,3)	562,8 (± 269,3)	175,8 (± 167,9)
Jour 5	1026,1 (± 503,9)	1185,8 (± 932,4)	156,1 (± 93,77)
Jour 10	1389,5 (± 616,4)	891,5 (± 430,6)	159,9 (± 49,1)

Les paramètres pharmacocinétiques de l'imipénem et de la cilastatine, lorsqu'Imipénem et cilastatine pour injection ont été administrés à une dose de 1 000/1 000 mg, sont résumés dans le tableau 9.

TABLEAU 9 : PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DE L'IMIPÉNEM ET DE LA CILASTATINE LORSQUE L'IMIPÉNEM ET LA CILASTATINE POUR INJECTION, USP SONT ADMINISTRÉS À UNE DOSE DE 1000/1000 mg PAR I.V. PERFUSION SUR 30 min (N = 6)

Temps (jours)	Volume de distribution (L)	Aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps, entre 0 et 6 h (mcg•h/mL)	Demi-vie plasmatique (min)*	Quantité récupérée dans l'urine en 6 h (mg)	Clairance rénale cumulée (mL/min)	Clairance plasmatique (mL/min)
IMIPÉNEM						
Jour 1	13,6 (± 3,7)	73,3 (± 10,4)	59,6	540,2 (± 54,1)	126,5 (± 29,9)	227,7 (± 30,9)
Jour 5	11,4 (± 3,8)	74,5 (± 10,9)	61,3	651,8 (± 148,1)	139,9 (± 27,4)	227,8 (± 36,1)
Jour 10	10,9 (± 1,6)	79,7 (± 7,1)	59,4	626,5 (± 77,2)	131,3 (± 21,0)	210,4 (± 18,3)
CILASTATINE						
Jour 1	10,3 (± 3,9)	82,1 (± 19,3)	57,5	698,6 (± 33,9)	142,7 (± 33,6)	208,9 (± 43,0)
Jour 5	9,5 (± 1,4)	73,0 (± 16,1)	50,7	ND ^x	ND	236,5 (± 44,9)
Jour 10	9,7 (± 2,1)	77,4 (± 15,1)	50,8	ND	ND	221,6 (± 38,6)

* Moyennes harmoniques

Métabolisme : l'imipénème, lorsqu'il est administré seul, est métabolisé dans les reins par la déhydropeptidase-I et atteint donc des niveaux relativement faibles dans l'urine.

La cilastatine sodique est un inhibiteur spécifique de cette enzyme et elle empêche le métabolisme rénal de l'imipénème.

Élimination:

Lorsque l'imipénème et la cilastatine sodique sont administrés simultanément, environ 70 % de l'imipénème et de la cilastatine sodique administrés sont récupérés sous forme inchangée dans les urines dans les 10 heures suivant l'administration, après quoi aucune autre excrétion urinaire n'est détectable. Des concentrations urinaires d'imipénem supérieures à 10 mcmcg/mL peuvent être maintenues jusqu'à 8 heures avec imipénem et cilastatine pour injection, à la dose de 500 mg.

Le reste de la dose administrée d'imipénème est récupéré dans l'urine sous forme de métabolites antibactériens inactifs et l'élimination fécale de l'imipénème est pratiquement nulle.

Environ 10 % de la cilastatine sodique administrée se trouve sous forme de métabolite N-acétyle, qui a une activité inhibitrice contre la déhydropeptidase comparable à celle du médicament parent. L'activité de la déhydropeptidase-I dans le rein revient à des niveaux normaux dans les 8 à 12 heures environ après l'élimination de la cilastatine de la circulation sanguine.

Aucune accumulation d'imipénem et de cilastatine dans le plasma n'est observée avec les régimes d'imipénème et de cilastatine pour injection administrés à des doses thérapeutiques, chez les patients ayant une fonction rénale normale.

Distribution:

Liaison aux protéines sériques : À une concentration sérique de 25 mg/L, la liaison aux protéines sériques humaines de l'imipénem est de 20 %. La liaison de la cilastatine sodique aux protéines s'est avérée être d'environ 35 % dans le sérum humain.

Concentrations tissulaires : Les concentrations simultanées d'imipénème dans le sérum, les tissus et les liquides organiques sont indiquées dans le tableau 10.

TABLEAU 10 : CONCENTRATIONS D'IMIPENEM DANS LES TISSUS HUMAINS APRÈS ADMINISTRATION PAR I.V. INFUSION

Tissu/liquide	Dose d'imipénem (mg)	Temps de prélèvement (min après la perfusion)	Nombre d'échantillons	Concentration	
				Tissu/liquide (mg/L ou mg/kg)	Sérum (mg/L)
Bile ⁽¹⁾	500	20	9	CONC. MAXIMALE MOYENNE VALEURS EXTRÊMES) 12,5 (5,25-20,3)	
		180		> 1 (0,46-2,73)	—
	1000	20	8	25,0 (10,7-51,28)	—
		180		(1,45-4,12)	—
Céphalo-rachidien ⁽²⁾	1000	60	4	MOYENNE ± ÉCART TYPE	MOYENNE ± ÉCART TYPE (n = 4)
		90		2,0 (± 1,3)	22,3 (± 14,6)
		120		1,5 (± 0,1) 2,7 (± 2,3)	8,0 (± 1,6) 13,9 (± 14,4)
Salive ⁽³⁾	1000	15-60	10	MOYENNE (VALEURS EXTRÊMES)	CONC. MAXIMALE MOYENNE ± ÉCART TYPE**
Expectorations ⁽³⁾	1000	15-120	7	0,38 (0,3-0,6)	34,9 (± 4,0)
Os ⁽³⁾	1000	30-120	10	4,4 (2,1-10,4)	(n = 32)
Drainage d'une plaie ⁽³⁾	1000	15-120	9	2,6 (0,4-5,4)	
Liquide gastrique ⁽³⁾	1000	15-90	6	7,2 (1,7-22,6)	
				0,9 (0,4-1,7)	

Tissu/liquide	Dose d'imipénem (mg)	Temps de prélèvement (min après la perfusion)	Nombre d'échantillons	Concentration	
				Tissu/liquide (mg/L ou mg/kg)	Sérum (mg/L)
Valvules cardiaques ⁽⁴⁾	1000	0-60	3	MOYENNE ± ERREUR TYPE 3,3 (± 0,7)	MOYENNE ± ERREUR TYPE 47,2 (± 4,7)
Graisses ⁽⁴⁾	1000	0-60	10	0,8 (± 0,3)	(n = 16)
Muscles ⁽⁴⁾	1000	0-60	10	2,5 (± 0,7)	
Myomètre ⁽⁴⁾	500	60-120	5	2,5 (± 0,3)	14,6 (± 1,6)
Endomètre ⁽⁴⁾	500	60-120	5	1,6 (± 0,3)	(n = 5)
Trompes de Fallope ⁽⁴⁾	500	60-120	2	1,4 (± 0,1)	

** 15 min après la perfusion

- (1) Mayer M, Tophoff C, Opperkuch W. Niveaux biliaires d'imipénem suivant différents schémas posologiques. *Int J Clin Pharmacol Res* 1985; V(5):325-9.
- (2) Modal J, Vittecoq D, Decazes JM, Meulemans A. Pénétration de l'imipénem et de la cilastatine dans le liquide céphalo-rachidien de patients atteints de méningite bactérienne. *J Antimicrob Chemother* 1985;16 : 751-5.
- (3) MacGregor RR, Gibson GA, Bland JA. Pharmacocinétique de l'imipénem et concentrations dans les liquides organiques chez les patients recevant un traitement à haute dose d'infections graves. *Agents antimicrobiens Chemother* 1986;29(2):188-92.
- (4) Kümme A, Schlosser V, Petersen E, Daschner FD. Pharmacocinétique de l'imipénem-cilastatine dans le sérum et les tissus. *Eur J Clin Microbiol* 1985;4(6):609-10.

Populations et conditions particulières

Pédiatrie : Les résultats pharmacocinétiques de deux études pédiatriques à dose unique sont résumés dans le tableau 11.

TABEAU 11 : VALEURS MOYENNES DES PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DE L'IMIPÉNEM/CILASTATINE CHEZ LES ENFANTS APRÈS UNE DOSE UNIQUE D'IMIPÉNEM ET DE CILASTATINE POUR INJECTION (10/10 ou 25/25 mg/kg) ADMINISTRÉ I.V. PLUS DE 10-20 minutes

ÂGES EXTRÊMES (ans)	NOMBRE DE PATIENTS	AIRE SOUS LA COURBE* (mcg•h/mL/mg)	CLAIRANCE PLASMATIQUE (mL/min/kg)	VOLUME DE DISTRIBUTION (L/kg)	T _½ [†] (min)	ÉLIMINATION URINAIRE (% DE LA DOSE)
2-12	20 [†]	0,20/0,29 (n = 9)/ (n = 3)	5,33/4,20 (n = 9)/ (n = 3)	0,25/0,17 (n = 9)/ (n = 3)	55,8/36,5 (n = 20)/ (n = 10)	61,0/79,0 (n = 7)/ (n = 5)
2-9	9	0,18/0,20	5,40/4,90	0,22/0,15	53,7/37,9	41,0/66,0

* ASC exprimée par milligramme de médicament administré.

+ Moyenne harmonique.

† Le nombre de patients à partir desquels les paramètres pharmacocinétiques ont été calculés est indiqué entre parenthèses.

Les résultats pharmacocinétiques de deux études pédiatriques au cours desquelles imipénem et cilastatine pour injection ont été administrés en doses multiples sont résumés dans le tableau 11. Imipénem et cilastatine pour injection a été administré à une dose de 25/25 mg/kg/q6 h pendant patients âgés de 3 mois à < 3 ans et à une dose de 15/15 mg/kg/q6 h pour les patients âgés de 3 à 12 ans.

TABEAU 12 : VALEURS MOYENNES DES PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DE L'IMIPÉNEM/CILASTATINE CHEZ LES ENFANTS APRÈS PLUSIEURS DOSES

NOMBRE TOTAL DE PATIENTS	ÂGES EXTRÊMES (ans)	AIRE TOTALE SOUS LA COURBE ^{xx} (mcg.h/mL/mg)**	PLASMATIQUE CLAIRANCE (mL/min/kg)**	VOLUME DE DISTRIBUTION (L/kg)**	CLAIRANCE RÉNALE (mL/min)	T ½ ⁺ (min)	INTERVALLE DE DOSAGE URINAIRE RÉCUPÉRATION (% DE LA DOSE)
106 [†]	1 ≤ 3	0.18/ ^x (n=1)/-	6.9/ ^x (n=1)/-	0.23/ ^x (n=1)/-	59/ ^x (n=1)/-	67.9/ ^x (n=1)/-	63.5/78.6 (n=1)/(n=1)
	3 ≤ 6	0.08/ ^x (n=1)/-	12.7/ ^x (n=1)/-	0.55/ ^x (n=1)/-	85/ ^x (n=1)/-	60.0/ ^x (n=2)/-	39.4/61.7 (n=1)/(n=1)
	6 ≤ 9	0.10/ ^x (n=1)/-	6.4/ ^x (n=1)/-	0.33/ ^x (n=1)/-	100/ ^x (n=1)/-	54.7/ ^x (n=1)/-	57.0/71.3 (n=1)/(n=1)
	9 ≤ 12	0.07/ ^x (n=3)/-	6.0/ ^x (n=3)/-	0.24/ ^x (n=3)/-	118 à 161/ ^x (n=3)/-	52.3/ ^x (n=3)/-	53.0/65.6 (n=4)/(n=4)
178 [†]	≤ 1	0.42/0.34 (n=10)/(n=3)	5.1/5.3 (n=10)/(n=3)	0.30/0.19 (n=10)/(n=3)	20 à 47/37 à 64 (n=6)/(n=3)	58.0/59.0 (n=10)/(n=3)	≥ 44/≥ 67 ^{xxx} (n=6)/(n=5)
	1 ≤ 3	0.40/0.41 (n=10)/(n=3)	3.8/4.0 (n=6)/(n=3)	0.14/0.11 (n=6)/(n=3)	32 à 51/54 à 57 (n=5)/(n=2)	52.0/41.0 (n=6)/(n=3)	≥ 77/≥ 73 ^{xxx} (n=5)/(n=4)
	3 ≤ 6	0.19/0.24 (n=7)/(n=2)	5.2/5.4 (n=7)/(n=2)	0.22/0.13 (n=7)/(n=1)	48 à 99/44 (n=6)/(n=1)	48.0/23.0 (n=7)/(n=2)	≥ 73/≥ 51 ^{xxx} (n=6)/(n=5)
	6 ≤ 9	0.14/ ^x (n=7)/-	4.7/ ^x (n=7)/-	0.21/ ^x (n=7)/-	53 à 116/ ^x (n=4)/-	55.0/ ^x (n=7)/-	≥ 63/≥ 89 ^{xxx} (n=4)/(n=2)
	9 ≥ 12	0.17/0.22 (n=4)/(n=2)	4.4/4.4 (n=4)/(n=2)	0.22/0.13 (n=4)/(n=2)	28 à 124/37 à 87 (n=2)/(n=2)	73.0/39.0 (n=4)/(n=2)	≥ 75/≥ 64 ^{xxx} (n=2)/(n=2)

** Moyennes géométriques

+ Moyenne harmonique

† Le nombre de patients évalués pharmacocinétiquement est indiqué entre parenthèses

x Données insuffisantes

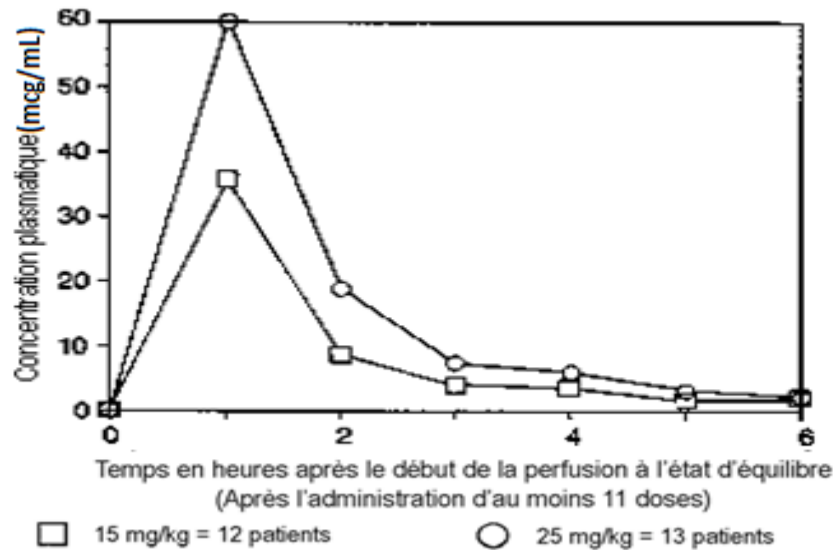
xx Intervalle posologique ASC (0-6h) exprimée par mg de médicament administré

xxx Signifie non fourni

Les profils de concentration plasmatique représentatifs de l'imipénem et de la cilastatine à des doses de 15/15 et 25/25 mg/kg sont présentés dans la figure 2. Dans ces études, les concentrations plasmatiques de cilastatine étaient inférieures aux limites détectables trois heures après l'administration. Les conditions d'état d'équilibre pour l'imipénem et la cilastatine ont prévalu avant la fin de la quatrième dose le jour 1.

En raison de la courte demi-vie de l'imipénem et de la cilastatine, aucune accumulation n'a été observée lorsque l'imipénem et cilastatine pour injection ont été administrés toutes les 6 heures. Comme dans les études pédiatriques à dose unique, l'élimination de l'imipénem et de la cilastatine ressemblait à celle des adultes, à l'exception d'un taux plus élevé d'élimination de la cilastatine.

Concentration plasmatique d'imipénem



Concentration plasmatique de cilastatine

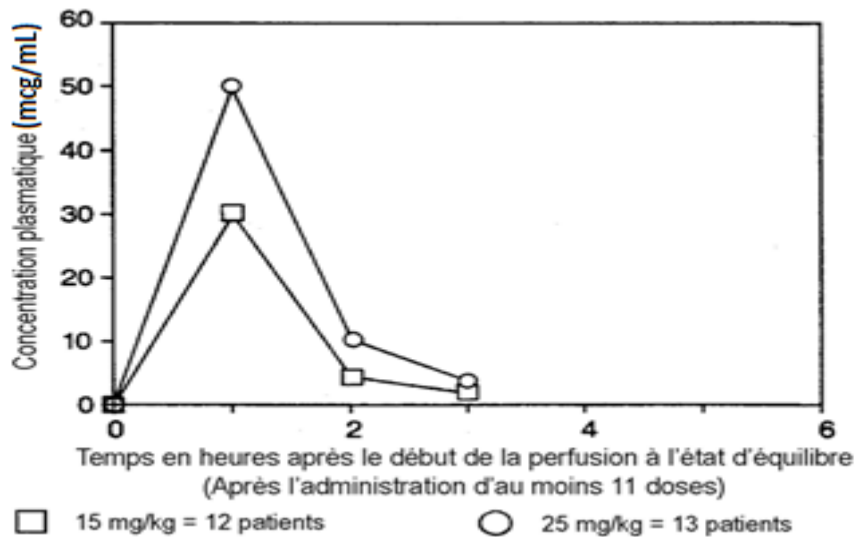


FIGURE 2 : Concentrations plasmatiques moyennes représentatives à l'état d'équilibre de l'imipénème et de la cilastatine chez les patients pédiatriques recevant de l'imipénème/cilastatine sodique toutes les six heures

Gériatrie : Chez 4 femmes et 2 hommes volontaires sains, âgés de 65 à 75 ans (âge moyen 68,8 ans) ayant une fonction rénale normale pour leur âge, c'est-à-dire une clairance de la créatinine de 84,3 ($\pm 13,0$) mL/min/1,73 m² (1,41($\pm 0,2$) mL/s/1,73 m²), Imipénem et cilastatine pour

injection a été administré par perfusion intraveineuse à une dose de 500/500 mg dans 100 mL de solution saline sur une période de 20 minutes.

Les paramètres pharmacocinétiques de l'imipénem et de la cilastatine sont résumés dans le tableau 13.

TABLEAU 13 : PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DE L'IMIPÉNEM ET DE LA CILASTATINE CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE (DOSE UNIQUE DE 500/500 mg PAR PERFUSION I.V. EN 20 min)

PARAMÈTRE	IMIPÉNEM		CILASTATINE	
	MOYENNE (± ÉCART TYPE)	VALEURS EXTRÊMES	MOYENNE (± ÉCART TYPE)	VALEURS EXTRÊMES
Élimination urinaire totale (% de la dose)	58 ± 7	49-66	69 ± 11	49-80
Clairance rénale (mL/min)	79 ± 11	67-95	98 ± 26	64-133
Clairance plasmatique (mL/min)	132 ± 10	122-147	142 ± 22	117-171
Aire totale sous la courbe (mcg•h/mL)	64 ± 5	57-68	60 ± 9,1	49-71
Demi-vie plasmatique (min)	90 ⁺	84-102	66 ⁺	54-96

⁺ Moyennes harmoniques

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés dont le degré de fonction rénale est normal pour leur âge.

- Insuffisance rénale

Fonction rénale altérée

Imipénème et cilastatine pour injection a été administré à six volontaires sains de sexe masculin et à 25 patients présentant différents degrés d'insuffisance rénale à une dose de 250/250 mg, en injection intraveineuse unique. perfusions de 5 minutes.

Les paramètres pharmacocinétiques de l'imipénem et de la cilastatine sont résumés dans le tableau 14 et les profils de concentration plasmatique sont présentés dans les figures 3 et 4 respectivement.

TABEAU 14 : PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DE L'IMIPÉNEM ET DE LA CILASTATINE CHEZ LES PATIENTS EN INSUFFISANCE RÉNALE (DOSE UNIQUE DE 250/250 mg PAR PERFUSION I.V. EN 5 MIN)

GROUPE	NOMBRE DE PATIENTS	ÂGE MOYEN (ans)	CLAIRANCE DE LA CRÉATININE	% DE LA DOSE ÉLIMINÉE DANS L'URINE	CLAIRANCE RÉNALE	CLAIRANCE PLASMATIQUE	AIRE SOUS LA COURBE ^x	T _{1/2} ^{xx}
			mL/min/1,73 m ² (mL/s/1,73 m ²)		(mL/min)	(mL/min)	mcg•h/mL	(min)
IMIPÉNEM								
I	6	22,8	> 100 (> 1,7)	46,2	101,9	219,5	19,8	56
II	6	41,8	31-99 (0,52-1,65)	51,0 ^y	77,7 ^y	157,2	30,3	92
III	9	50,8	10-30 (0,17-0,50)	26,1 ^{zz}	24,2 ^{zz}	86,2	51,6	139
IV	2	32 et 67	< 10 (< 0,17)	11,3	8,5	69,3	60,6	160
V _a	4	42,3	Hémodialyse [†]			184,0	23,1	74
V _b	4	61,5	Hémodialyse ^{††}	3,4	1,8	59,1	73,1	181
CILASTATINE								
I	6	22,8	> 100 (> 1,7)	59,4	100,7	168,5	25,4	54
II	6	41,8	31-99 (0,52-1,65)	71,2 ^y	71,3 ^y	99,9	45,7	84
III	9	50,8	10-30 (0,17-0,50)	61,9 ^z	23,9 ^{zz}	38,4	135,3	198
IV	2	32 et 67	< 10 (< 0,17)	39,4	6,5	16,2	261,4	462
V _a	4	42,3	Hémodialyse [†]			74,9	56,7	132
V _b	4	61,5	Hémodialyse ^{††}	17,9	2,0	11,4	416,8	696

† Dose reçue pendant l'hémodialyse

†† Mesures effectuées entre les séances de dialyse

x ASC normalisée à une dose de 250 mg

xx Harmonique signifie

y n = 5

z n = 6

zz n = 8

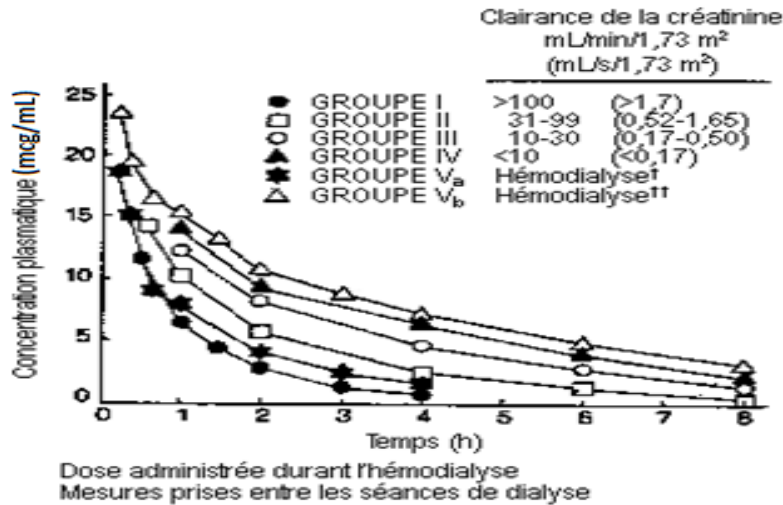


FIGURE 3 : CONCENTRATIONS PLASMATIQUES MOYENNES D'IMIPÉNÈME SUITE À L'ADMINISTRATION D'UNE DOSE UNIQUE D'IMIPÉNÈME ET DE CILASTATINE POUR INJECTION (250/250 mg I.V., SUR 5 min) À DES SUJETS PRÉSENTANT DIVERS DEGRÉS D'INSUFFISANCE RÉNALE

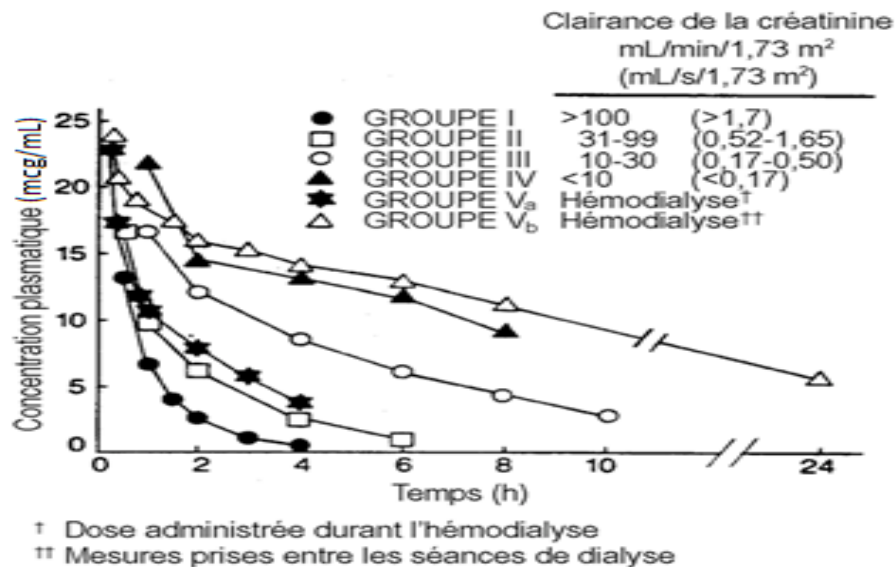


FIGURE 4 : CONCENTRATIONS PLASMATIQUES MOYENNES DE CILASTATINE APRÈS UNE DOSE UNIQUE D'IMIPÉNÈME ET DE CILASTATINE POUR INJECTION (250/250 mg I.V., SUR 5 min) À DES SUJETS PRÉSENTANT DES DEGRÉS D'INSUFFISANCE RÉNALE VARIÉS

Imipénem et cilastatine pour injection a été administré à 15 patients hospitalisés (tranche d'âge : 39 à 72 ans) présentant une infection urinaire avérée ou soupçonnée, à une dose de 500/500 mg par voie intraveineuse. perfusion de 20 minutes, répétée toutes les 6 heures, pendant 3 à 10 jours.

Les paramètres pharmacocinétiques de l'imipénem et de la cilastatine sont résumés dans le tableau 15.

L'administration répétée n'a pas modifié l'élimination de l'imipénème ou de la cilastatine par rapport à celle observée après une dose unique et l'état d'équilibre a prévalu à la fin du premier jour d'administration.

TABLEAU 15 : PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DE L'IMIPÉNEM ET DE LA CILASTATINE LORSQUE L'IMIPÉNEM ET LA CILASTATINE POUR INJECTION ONT ÉTÉ ADMINISTRÉS À 500/500 mg PAR I.V. PERFUSION SUR 20 min - TOUTES LES 6 h

GROUPE	ÉLIMINATION URINAIRE		CLAIRANCE PLASMATIQUE		
	0 - 6 h (mg)	CLAIRANCE RÉNAL (mL/min)	(mL/min)	[AUC] 0 - 6 h (mcg.h/mL)	T1/2 ^x (min)

IMIPENEM

I ^a	1st	250.1 (± 45.5) n = 9	105.1 (±39.0) n = 9	201.2 (±63.8) n = 9	42.9 (±10.7) n = 9	80 n = 9
	N th	287.0 (±100.7) n = 8	128.3 (±69.1) n = 8	222.5 (±46.8) n = 8	39.1 (± 8.9) n = 8	72 n = 9
II ^b	1st	183.5 (± 39.8) n = 4	69.3 (±14.0) n = 4	167.0 (±50.9) n = 5	50.7 (±16.8) n = 5	98 n = 5
	N th	231.5 (± 40.3) n = 4	87.8 (±26.2) n = 4	175.7 (±49.5) n = 5	51.0 (±15.9) n = 5	100 n = 5

CILASTATINE

I ^a	1st	342.1 (± 70.6) n = 3	122.5 (±22.7) n = 3	214.7 (±59.3) n = 9	40.9 (±11.8) n = 9	57 n = 9
	N th	258.7 (± 73.6) n = 3	100.8 (±26.2) n = 3	222.6 (±60.2) n = 8	39.9 (±10.9) n = 8	55 n = 9
II ^b	1st	204.6 n = 1	50.3 n = 1	148.6 (±60.4) n = 6	59.6 (±23.9) n = 6	92 n = 6
	N th	224.9 (± 59.6) n = 2	71.8 (±26.6) n = 2	158.8 (±60.8) n = 6	60.7 (±27.1) n = 6	86 n = 6

a Groupe I = débit de filtration glomérulaire ≥ 100 mL/min/1,73 m² (1,667 mL/s/1,73 m²) et N ≥ 16 doses.

b Groupe II = débit de filtration glomérulaire ≤ 100 mL/min/1,73 m² (1,667 mL/s/1,73 m²) mais ≥ 50 mL/min/1,73 m² (0,834 mL/s/1,73 m²) et N ≥ 15 doses.

x Moyenne harmonique.

Six patients hospitalisés (4 femmes, 2 hommes, âge moyen 52,3 ans) avec un taux de filtration glomérulaire inférieur à 15 mL/min/1,73 m² (0,25 mL/s/1,73 m²) mais ne nécessitant pas d'hémodialyse, ont reçu Imipénème et cilastatine pour injection à une dose de 500/500 mg par I.V. perfusion sur 20 minutes, toutes les 12 heures pour neuf doses.

Les estimations des paramètres pharmacocinétiques sont résumées dans le tableau 16.

TABLEAU 16 : ESTIMATIONS DES PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES CHEZ LES PATIENTS AYANT UNE FONCTION RÉNALE SÉVÈREMENT TROUVÉE

	DOSE ADMINISTRÉE	IMIPENEM MOYENNE	CILASTATINE MOYENNE
Élimination urinaire (% de la dose administrée)	1	15.2	38.0
	9	13.8 (1.2)	46.7* (6.5)
Clairance rénale (mL/min)	1	7.8	10.4
	9	7.1* (0.6)	9.1 (1.6)
Clairance plasmatique (mL/min)	1	51	21
	9	54 ^{xxx} (1.2)	19 (1.9)
Aire sous la courbe après 12 heures (mcg hr/mL)	1	158	313
	9	159 (4.3)	431 ^{xxx} (33)
Demi-vie half-life plasmatique ^a (h)	1	2.9	5.7
	9	2.6 ^{xx}	5.5

* Différent de la dose 1, $0,05 < p \leq 0,10$

xx Différent de la dose 1, $0,01 < p \leq 0,05$

xxx Différent de la dose 1, $p \leq 0,01$

^a Données transformées inverses (harmoniques)

Les nombres entre parenthèses sont dans les écarts-types des patients.

Probénécide

Chez douze hommes volontaires (âge moyen 29,5 ans, intervalle de 23 à 37 ans), Imipénem et cilastatine pour injection ont été administrés à une dose de 500/500 mg avec et sans probénécide (1 g par voie orale dix heures et une heure avant le traitement). La récupération urinaire de l'imipénème et de la cilastatine et leurs données pharmacocinétiques sont présentées dans le tableau 17.

TABLEAU 17 : EFFET DU PROBÉNÉCIDE SUR LA PHARMACOCINÉTIQUE ET LA RÉCUPÉRATION URINAIRE DE L'IMIPÉNEM ET DE LA CILASTATINE QUAND IMIPÉNEM/CILASTATINE SODIQUE (500/500 mg) A ÉTÉ ADMINISTRÉ

IMIPÉNEM/ CILASTATINE SODIQUE	IMIPÉNEM-CILASTATINE SODIQUE ET PROBÉNÉCIDE
----------------------------------	--

Imipénem

Clairance plasmatique (mL/min)	185 (± 32) ^x	159 (± 24)
Aire sous la courbe (mcg•h/mL)	46 (± 7)	53 (± 8)
Demi-vie plasmatique (min) ^{xx}	58	66
Élimination urinaire (% dose)	66 (± 3)	55 (± 6)
Clairance rénale (mL/min)	125 (± 20)	88 (± 17)

Cilastatine

Clairance plasmatique (mL/min)	218 (± 39)	89 (± 10)
Aire sous la courbe (mcg•h/mL)	39 (± 7)	95 (± 11)
Demi-vie plasmatique (min) ^{xx}	48	102
Élimination urinaire (% dose)	75 (± 6)	75 (± 8)
Clairance rénal (mL/min)	173 (± 31)	70 (± 9)

^x Moyenne (±ET)

^{xx} Harmonique signifie

11 STOCKAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

COMPATIBILITÉ ET STABILITÉ

Liste des solutés pour reconstitution

- Soluté de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection
- Soluté de dextrose à 5 % pour injection
- Soluté de dextrose à 5 % avec du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection
- Soluté de dextrose à 5 % avec du chlorure de sodium à 0,225 % ou à 0,45 % pour injection

Solutions reconstituées

Les solutions de TARO-Imipenem-Cilastatin (imipénem et cilastatine pour injection, USP) peuvent être incolores ou jaunâtres. Une variation dans la couleur à l'intérieur de cette gamme n'affecte pas l'activité du produit.

TARO-Imipenem-Cilastatin (imipénem et cilastatine pour injection, USP), présenté en flacon et reconstitué tel que décrit ci-dessus, conserve son efficacité durant **4 heures à la température ambiante (15° à 30°C) ou durant 24 heures au réfrigérateur (2° à 8°C).**

STOCKAGE

La poudre devrait être conservée entre 15 °C et 30 °C.

Les solutions reconstituées devraient être conservées durant 4 heures à la température ambiante (15° à 30°C) ou durant 24 heures au réfrigérateur (2° à 8°C).

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune instruction spéciale de manipulation n'est requise pour ce produit médicamenteux.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom propre : imipénem USP

cilastatine sodique USP

Noms chimiques :

Imipénem USP

acide (5R,6S)-3-[[2-(formimidoylamino)éthyl]thio]-6-[(R)-1-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ène-2-carboxylique monohydrate

Cilastatine sodique USP

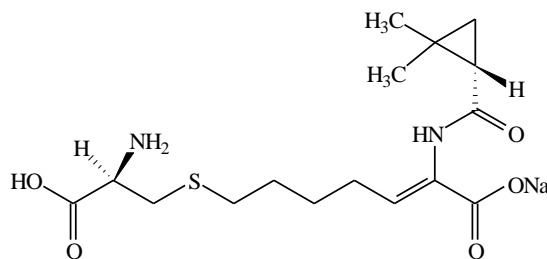
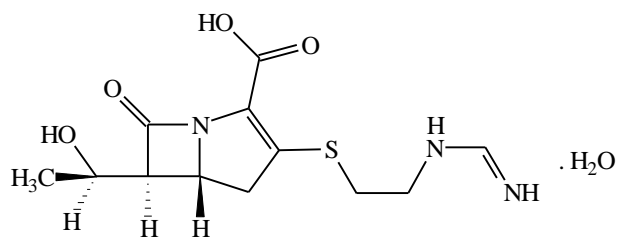
(Z)-7-[[[(R)-2-amino-2-carboxyéthyl]thio]-2-[(S)-2,2-diméthylcyclopropane-carboxamido]-2-hepténoate monosodique

Formules moléculaires et poids moléculaires:

$C_{12}H_{17}N_3O_4S \cdot H_2O$ 317.36 g/mol

$C_{16}H_{25}N_2O_5S Na$ 380.44 g/mol

Formules développées:



Propriétés physicochimiques:

L'imipénem USP est une poudre cristalline de couleur blanche à beige.

Il est peu soluble dans l'eau et légèrement soluble dans méthanol.

La cilastatine sodique USP est une poudre de couleur blanche à beige. Elle est soluble dans l'eau et dans le méthanol.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essai clinique par indication

Les informations sur les essais cliniques ne sont pas disponibles

15 MICROBIOLOGIE

Mécanisme d'action

Imipénem et cilastatine pour injection est composé de deux composants : l'imipénème et la cilastatine sodique dans un rapport de 1:1 en poids.

L'imipénème est un antibactérien carbapénème B-lactame également appelé N-formimidoyl-thiénamycine. C'est un dérivé semi-synthétique de la thiénamycine, le composé parent produit par la bactérie filamenteuse *Streptomyces cattleya*.

L'imipénème exerce son activité bactéricide en inhibant la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne chez les bactéries Gram-positives et Gram-négatives en se liant aux protéines de liaison à la pénicilline (PBP).

La cilastatine sodique est un inhibiteur compétitif, réversible et spécifique de la déhydropeptidase-I, l'enzyme rénale qui métabolise et inactive l'imipénème. Il est dépourvu d'activité antibactérienne intrinsèque.

Mécanisme de résistance

La résistance bactérienne à l'imipénem qui a été observée cliniquement peut être due à ce qui suit :

- Diminution de la perméabilité de la membrane externe des bactéries Gram-négatives (due à une diminution de la production de porines)
- L'imipénem peut être extrait activement de la cellule à l'aide d'une pompe à efflux.
- Affinité réduite des PBP pour l'imipenem
- L'imipénème est stable à l'hydrolyse par la plupart des bêta-lactamases, y compris les pénicillinases et les céphalosporinases produites par des bactéries gram-positives et gram-négatives, à l'exception de certaines bêta-lactamases hydrolysant les carbapénèmes appelées carbapénémases. Les espèces résistantes aux autres carbapénèmes expriment généralement une co-résistance à l'imipénème. Il n'y a pas de résistance croisée ciblée entre l'imipénem et les agents des classes des quinolones, des aminoglycosides, des macrolides et des tétracyclines.

Interaction avec d'autres antimicrobiens

L'antagonisme de l'imipénème sur l'activité d'autres bêta-lactamines a été observé, in vitro, lors de tests contre des espèces d'*Enterobacteriaceae* et de *Pseudomonas aeruginosa* qui contiennent une céphalosporinase codée dans le chromosome de type I. L'antagonisme résulte de l'induction réversible de la céphalosporinase par des niveaux sous-inhibiteurs d'imipénème. Les organismes avec des niveaux induits de céphalosporinase restent cependant sensibles à l'imipénème.

Une interaction synergique avec d'autres antibiotiques tels que les aminoglycosides a été observée chez les espèces gram-négatives telles que *P. aeruginosa* et les espèces gram-positives telles que *E. faecalis* et *Nocardia asteroides*.

Spectre d'activité

L'imipénem a une activité *in vitro* contre un large éventail d'organismes gram-positifs et gram-négatifs. L'imipénème s'est avéré actif **contre la plupart des souches** des micro-organismes suivants, à la fois *in vitro* et dans les infections cliniques, comme décrit dans la section [1 INDICATIONS](#).

Aérobies à Gram positif :

- Les astéroïdes Nocardia
- Staphylocoque (excluant les souches résistantes à la méthicilline)
- Streptocoque

[Enterococcus faecium (anciennement Streptococcus faecium) n'est pas sensible à l'imipénème et à la cilastatine pour injection.]

Aérobies à Gram négatif :

- Acinetobacter spp.
- Citrobacter spp.
- Enterobacter spp.
- Escherichia coli
- Haemophilus influenzae
- Haemophilus parainfluenzae
- Klebsiella spp.
- Morganella morganii
- Proteus vulgaris
- Providencia spp.
- Pseudomonas aeruginosa
- Serratia marcescens

Anaérobies à Gram positif :

- Clostridium spp. (excluant C. difficile)
- Peptococcus spp.
- Peptostreptococcus spp.

Anaérobies à Gram négatif :

- Bacteroides spp., y compris B. fragilis

Les données *in vitro* suivantes sont disponibles, mais leur signification clinique est inconnue : l'imipénème présente des concentrations minimales inhibitrices (CMI) *in vitro* de 4 mcg/mL ou moins contre la plupart ($\geq 90\%$) des souches des micro-organismes suivants ; cependant, l'innocuité et l'efficacité de l'imipénème dans le traitement des infections cliniques dues à ces micro-organismes n'ont pas été établies dans des essais cliniques adéquats et bien contrôlés.

Aérobies à Gram positif :

- Bacillus spp.
- Listeria monocytogenes
- Staphylococcus saprophyticus
- Streptocoques du groupe C
- Streptocoques du groupe G
- Streptocoques du groupe Viridans

Aérobies à Gram négatif :

- *Aeromonas hydrophila*
- *Alcaligenes* spp.
- *Capnocytophaga* spp.
- *Gardnerella vaginalis*
- *Haemophilus ducreyi*
- *Neisseria gonorrhoeae*, y compris les souches productrices de pénicillinase
- *Pasteurella* spp.
- *Providencia stuartii*

Anaérobies à Gram positif :

- *Bifidobacterium* spp.
- *Eubacterium* spp.
- *Propionibacterium* spp.

Anaérobies à Gram négatif :

- *Fusobacterium* spp.
- *bivia Prevotella*
- *Prevotella disiens*
- *Prevotella melaninogenica*
- *Veillonella* spp.

Stenotrophomonas maltophilia (anciennement *Xanthomonas maltophilia*, anciennement *Pseudomonas maltophilia*), *Burkholderia cepacia*-complex (anciennement *Pseudomonas cepacia*), *S. aureus* et *S. epidermidis* résistants à la méthicilline, *Enterococcus faecium* (anciennement *Streptococcus faecium*), *Flavobacterium* spp., *Corynebacterium* (J.K.), *Fusobacterium varium* et les espèces de *Mycobacterium* et *Chlamydia* sont des espèces généralement signalées comme insensibles à l'imipénème.

Test de sensibilité

La sensibilité bactérienne à l'imipénem est conduite par des méthodes standardisées. Les techniques de dilution et de diffusion sont utilisées pour les aérobies et les techniques de dilution uniquement pour les anaérobies.

Techniques de dilution

Des méthodes quantitatives sont utilisées pour déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des antimicrobiens. Ces CMI fournissent des estimations de la sensibilité des bactéries aux composés antimicrobiens. Les CMI doivent être déterminées à l'aide d'une procédure normalisée. Les procédures standardisées sont basées sur une méthode de dilution (bouillon ou gélose) ou équivalent avec des concentrations d'inoculum standardisées et des concentrations standardisées de poudre d'imipénem. Les valeurs de CMI doivent être interprétées selon les critères et méthodes fournis dans le tableau 18.

Techniques de diffusion

Les méthodes quantitatives qui nécessitent la mesure des diamètres de zone fournissent également des estimations reproductibles de la sensibilité des bactéries aux composés

antimicrobiens. Une telle procédure standardisée nécessite l'utilisation de concentrations d'inoculum standardisées. Cette procédure utilise des disques de papier imprégnés de 10 mcg d'imipénème pour tester la sensibilité des micro-organismes à l'imipénème. Les critères et méthodes d'interprétation de la diffusion du disque sont présentés dans le tableau 18.

Tableau 18 : Critères d'interprétation du CLSI pour la sensibilité bactérienne à l'imipénem^a

Agent pathogène ^a	Technique de dilution (Concentrations minimales inhibitrices CMI en mcg/mL)			Test de diffusion avec disques (diamètre des zones de diffusion en mm)		
	S	I	R	S	I	R
Enterobacteriaceae	≤ 1,0	2,0	≥ 4,0	≥ 23	20-22	≤ 19
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 2	4	≥ 8	≥ 19	16-18	≤ 15
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 2	4	≥ 8	≥ 22	19-21	≤ 18
<i>Staphylococcus</i> spp.	Dédit de la sensibilité à la céfoxitine					
<i>Haemophilus influenzae</i> et <i>H. parainfluenzae</i> ^c	≤ 4	-	-	≥ 19	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^b	≤ 0,12	0,25-0,5	≥ 1	-	-	-
Anaérobies	≤ 4,0	8,0	≥ 16,0	-	-	-

^a une référence est faite aux agents pathogènes énumérés dans la section INDICATIONS de la monographie du produit; les méthodes de dilution en bouillon et en gélose s'appliquent aux aérobies autres que *Haemophilus* spp. et *Streptococcus pneumoniae* pour lesquels seule la dilution en bouillon s'applique ; les nombres présentés pour la dilution de gélose de référence anaérobies ; un trait d'union indique Sans objet ; pour plus de détails et les méthodes de laboratoire applicables, voir les documents du CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) : M7-A7 : Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically (Jan 2006) ; M11- A7 : Méthodes de test de sensibilité aux antimicrobiens pour les bactéries anaérobies (janvier 2007) ; M100-S24 : Normes de performance pour les tests de sensibilité aux antimicrobiens (janvier 2014)

^b Dilution sur gélose il n'y a pas de critères d'interprétation CLSI pour le test MIC de *Streptococcus* bêta-hémolytique spp. ou streptocoques du groupe viridans contre l'imipénème (réf CLSI réf M100-S24, tableau 2 H1 et tableau 2 H2) ;

^c l'absence de données sur les souches résistantes ne permet pas de définir une autre catégorie que « sensible » (voir document CLSI M100-S24, tableau 2E)

^d Les CMI de l'imipénème pour *Proteus* spp., *Providencia* spp. et *Morganella morgani* ont tendance à être plus élevées (par exemple, les CMI dans la plage intermédiaire ou résistante) que les CMI du méropénème ou du doripénème. Ces isolats peuvent avoir des CMI élevées par des mécanismes autres que la production de carbapénémases. (CLSI M100-ED 31 2021)

Un rapport de "Susceptible" indique que l'agent pathogène est susceptible d'être inhibé si le composé antimicrobien dans le sang atteint les concentrations habituellement réalisables. Un rapport "Intermédiaire" indique que le résultat doit être considéré comme équivoque et, si le micro-organisme n'est pas entièrement sensible aux médicaments alternatifs cliniquement réalisables, le test doit être répété. Cette catégorie implique une applicabilité clinique possible dans des sites corporels où le médicament est physiologiquement concentré ou dans des situations où une dose élevée de médicament peut être utilisée. Cette catégorie fournit également une zone tampon qui empêche de petits facteurs techniques incontrôlés de provoquer des divergences majeures dans l'interprétation. Un rapport de «résistant» indique que l'agent pathogène n'est pas susceptible d'être inhibé si le composé antimicrobien dans le sang atteint les concentrations habituellement réalisables; un autre traitement doit être choisi.

Contrôle de qualité

Les procédures de test de sensibilité standardisées nécessitent l'utilisation de micro-organismes de contrôle de la qualité pour contrôler les aspects techniques des procédures de test. La poudre d'imipénème standard utilisée dans le test de dilution et les disques imprégnés d'imipénème de 10 mcg utilisés dans le test de diffusion doivent fournir la plage de valeurs suivante indiquée dans le tableau 19.

TABLEAU 19 : ORGANISMES DE CONTRÔLE QUALITÉ ACCEPTABLES et GAMMES DE TESTS pour l'IMIPENEM

Souche utilisée pour le contrôle de la qualité	ATCC ^a	Test de dilution (CMI en mcg/mL)	Test de diffusion avec disques (diamètre des zones de diffusion en mm)
<i>Enterococcus faecalis</i> ^b	29212	0,5-2	N'est pas applicable
<i>Staphylococcus aureus</i> ^b	29213	0,015-0,06	N'est pas applicable
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^c	49619	0,03-0,12	N'est pas applicable
<i>Escherichia coli</i> ^b	25922	0,06-0,25	26-32
<i>Haemophilus influenzae</i> ^c	49766	0,25-1	N'est pas applicable
<i>Haemophilus influenzae</i> ^c	49247	SO	21-29
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^b	27853	1-4	20-28
<i>Bacteroides fragilis</i> ^d	25285	0,03-0,125	N'est pas applicable
<i>Bacteroides thetaotaomicron</i> ^d	29741	0,125-0,5	N'est pas applicable
<i>Eubacterium lentum</i> ^d	43055	0,125-0,5	N'est pas applicable
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ^e	700603	0,03-0,25	N'est pas applicable
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ^e	BAA-1705	4-16	N'est pas applicable
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ^e	BAA-2814	16-64	N'est pas applicable

^a ATCC[®] est la marque déposée de l'American Type Culture Collection.

^b référencer le document CLSI M100-S24 (table de dilution bouillon 5A ; table de diffusion disque 4A)

^c référencer le document CLSI M100-S24 (table de dilution bouillon 5B ; table de diffusion disque 4B)

^d référence CLSI document M11-A7 (agar dilution table 5D)

^e référence CLSI document M100-Ed31 (tableau 5A-2)

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Pharmacologie animale

Système nerveux central

Imipénème : Chez les souris femelles (5 par niveau de dose), l'imipénème à des doses de 6, 30 et 150 mg/kg, I.P. n'a montré aucun effet sur le comportement ou dans divers tests pharmacologiques de l'activité du système nerveux central.

Chez les rats mâles (11 par niveau de dose), l'imipénem à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg, I.V. n'a montré aucun effet sur l'activité locomotrice spontanée et n'a eu aucun effet sur la jonction neuromusculaire.

Aucun signe comportemental ou manifeste d'activité du système nerveux central n'a été observé lorsque l'imipénem a été administré à des singes écureuils à des doses orales cumulatives de 1, 3 et 9 mg/kg administrées à des intervalles de 90 minutes (0, 90 et 180 minutes) dans un test de réponse d'évitement. .

Les effets de l'imipénème sur l'électrocardiogramme (ECG), l'électroencéphalogramme spontané (EEG) et la réponse d'éveil EEG chez des lapins immobilisés par la gallamine ont été étudiés. L'ECG et l'EEG ont été enregistrés pendant 60 minutes après l'administration du médicament. Une dose unique de 50 mg/kg, I.V. d'imipénem (5 animaux) n'a eu aucun effet sur

l'ECG ou l'EEG. Un seul I.V. dose de 200 mg/kg, (6 animaux) a augmenté la tension de seuil pour la réponse d'éveil EEG de manière significative ($22,9 \pm 9,5$ %) seulement à 45 minutes.

Cilastatine sodique : La cilastatine sodique a été étudiée chez la souris dans les mêmes tests pharmacologiques d'activité sur le SNC que ceux utilisés pour l'imipénème à des doses de 6, 30 et 150 mg/kg, I.P. À l'exception d'un antagonisme possible de l'hypothermie de la neurotensine chez 2 souris sur 5 ayant reçu 30 mg/kg, I.P., aucun effet n'a été observé.

Chez le rat à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg, I.V. la cilastatine sodique n'a montré aucun effet sur l'activité locomotrice spontanée et n'a eu aucun effet sur la jonction neuromusculaire.

Chez les singes écureuils entraînés selon un schéma d'évitement continu, la réponse d'évitement n'a pas été modifiée par la cilastatine sodique à des doses orales cumulées de 5, 10 et 20 mg/kg administrées à des intervalles de 90 minutes (0, 90 et 180 minutes).

Imipénème/cilastatine sodique : Imipénème/cilastatine sodique à des doses de 25/25 et 100/100 mg/kg, I.V. n'a induit aucun effet significatif sur les activités du système nerveux central ou autonome chez des souris conscientes.

L'activité anticonvulsivante de l'imipénème/cilastatine sodique a été évaluée chez la souris sur des convulsions induites par électrochoc, strychnine ou pentylènetétrazole. À des doses allant jusqu'à 100/100 mg/kg, I.V. aucun effet anticonvulsivant n'a été observé.

Imipénème/cilastatine sodique à des doses allant jusqu'à 100/100 mg/kg, I.V. n'a eu aucun effet sur l'activité locomotrice spontanée chez les rats. Imipénème/cilastatine sodique à des doses allant jusqu'à 100/100 mg/kg, I.V. n'a eu aucun effet sur la jonction neuromusculaire chez le rat (mesurée par la réponse contractile du muscle gastrocnémien à la stimulation électrique du nerf péronier).

L'imipénème seul, la cilastatine sodique seule et l'association (rapport 1:1) ont été administrés par voie intraveineuse à des lapins mâles à des doses de 50, 100 et 200 mg/kg pour étudier l'effet sur l'électroencéphalogramme spontané (EEG). La céfazoline a été administrée comme agent de comparaison à des doses de 200, 400 ou 1000 mg/kg. À 200 mg/kg, l'imipénème seul a provoqué des crises d'épilepsie chez 1 des 11 lapins 27 minutes après l'administration du médicament. Cette décharge convulsive n'a pas continué, mais est réapparue à 45 et 61 minutes. Aucun effet sur l'activité EEG spontanée n'a été observé chez les 10 animaux restants recevant 200 mg/kg d'imipénème. La cilastatine n'a eu aucun effet sur l'EEG. Parmi les lapins recevant de l'imipénème/cilastatine sodique à raison de 200/200 mg/kg (la dose la plus élevée administrée), une décharge convulsive a été observée chez 2 des 11 lapins de 15 minutes à 58 minutes après l'administration du médicament. Des crises d'épilepsie ont été observées avec la céfazoline à une dose de 400 mg/kg chez 2 des 5 lapins de 13 à 60 minutes après l'injection. Une perturbation électrique de l'activité EEG a été observée chez tous les lapins recevant de la céfazoline à 1000 mg/kg.

Lorsqu'il a été testé sur des tranches d'hippocampe de rat in vitro, l'activité de blocage des récepteurs GABA de l'imipénème était comparable à celle observée avec la céfazoline. L'activité de blocage des récepteurs GABA de l'imipénème/cilastatine sodique était quelque peu inférieure à celle de l'imipénème seul. La cilastatine sodique seule a eu un certain effet

antagoniste bien qu'il soit significativement inférieur à celui observé avec l'imipénem et d'autres antibiotiques bêta-lactamines de référence.

Des études in vivo chez le rat ont montré que l'imipénème est convulsif après application directe du médicament dans la citerne magna. L'administration concomitante de cilastatine sodique et d'imipénème dans ce modèle n'a montré aucune différence dans le potentiel convulsivant par rapport à l'imipénème seul. Bien que l'introduction directe d'imipénem dans le cerveau du rat soit capable de produire une activité convulsivante, aucune preuve d'une telle activité n'a été observée chez les rats recevant de l'imipénem seul à des doses allant jusqu'à 180 mg/kg/jour S.C., une fois par jour, pendant 6 mois ou avec de l'imipénem /cilastatine sodique à des doses allant jusqu'à 320/320 mg/kg/jour S.C., une fois par jour, pendant 6 mois. De plus, aucun signe d'activité convulsivante n'a été observé chez les singes rhésus recevant de l'imipénème seul, à des doses allant jusqu'à 180 mg/kg/jour par voie intraveineuse, une fois par jour, pendant 5 semaines ou de l'imipénème/cilastatine sodique à la doses niveaux jusqu'à 180/180 mg/kg/jour S.C., une fois par jour, pendant 6 mois.

L'imipénem, la cilastatine sodique et la combinaison 1:1 ont été évalués chez des lapins mâles à des doses de 50 et 100 mg/kg, I.V. pour leur effet sur la réponse d'excitation EEG. À une dose de 200 mg/kg, l'imipénème seul a augmenté la tension de seuil d'environ 23 % 45 minutes après l'administration du médicament. La cilastatine sodique à 50 mg/kg a produit une diminution légère mais statistiquement significative de la tension de seuil pour la réponse d'éveil EEG. Une légère diminution similaire de la tension de seuil a été notée pour l'association à une dose de 200/200 mg/kg. Le composé de référence pour cette étude (diazépam, 5 mg/kg) a augmenté la tension de seuil de 87 % à 15 minutes et de 70 % à 60 minutes.

Système cardiovasculaire et respiratoire

Imipénème : L'imipénème n'a pas abaissé significativement la tension artérielle à 20 mg/kg, I.P. chez des rats spontanément hypertendus, bien qu'une légère augmentation transitoire (11 %) de la tension artérielle moyenne ait été observée deux heures après le traitement.

Dans des groupes de 3 chiens anesthésiés au pentobarbital sodique, l'imipénème administré par voie intraveineuse à des doses de 25 mg/kg et 100 mg/kg n'a eu aucun effet sur la fréquence cardiaque, la pression artérielle, la fréquence respiratoire ou l'ECG. Chez un chien (dosé à 100 mg/kg), la fréquence cardiaque a augmenté d'environ 25 battements/min (21 %) et la tension artérielle systolique a augmenté d'environ 16 mmHg (12 %). Dans des études respiratoires chez des chiens anesthésiés avec du thiopental, de l'imipénème à des doses de 2,5 et 10 mg/kg, I.V. n'a eu aucun effet sur les paramètres respiratoires mesurés (résistance pulmonaire totale, compliance pulmonaire dynamique, volume courant et fréquence respiratoire).

Cilastatine sodique : Aucun changement appréciable de la tension artérielle basale ou de la fréquence cardiaque n'a été observé chez des rats ou des chiens spontanément hypertendus recevant de la cilastatine sodique à 10 mg/kg, I.V.

Cilastatine sodique à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg, I.V. n'a pas modifié la tension artérielle, la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire et l'ECG chez les chiens anesthésiés au pentobarbital sodique.

Imipénème/cilastatine sodique : Aux doses de 25/25 et 100/100 mg/kg, I.V.

l'imipénème/cilastatine sodique a significativement ($p < 0,05$) inhibé les réflexes du sinus carotidien (24,5 % et 36 % respectivement) chez les chiens anesthésiés au pentobarbital sodique.

Dans d'autres études chez des chiens anesthésiés avec du pentobarbital sodique, une dose d'imipénème/cilastatine sodique 100/100 mg/kg, I.V. diminution de la pression artérielle moyenne (7 à 13 mmHg) dans les 4 à 15 minutes suivant le début de la perfusion du médicament, sans modification significative de la fréquence cardiaque et de la fréquence respiratoire. Cela peut avoir été lié à l'inhibition des réflexes du sinus carotidien observé dans l'étude précédente. Une dose de 25/25 mg/kg, I.V. n'a pas affecté ces paramètres.

Autres systèmes

Imipénème : Chez la souris (mâles, 8 par dose), l'imipénème administré par voie sous-cutanée à des doses de 2,5 à 20 mg/kg ou par voie intraveineuse à des doses de 25 et 100 mg/kg n'a eu aucun effet sur la vitesse de propulsion intestinale.

Aucune activité diurétique n'a été observée chez les rats ayant reçu de l'imipénème à des doses allant jusqu'à 10 mg/kg, I.P. ou chez les chiens ayant reçu 5 mg/kg, I.V.

Chez sept chiennes, la sécrétion gastrique évoquée par le tétrapeptide de gastrine a entraîné une production totale d'acide à la collecte de 0 à 30 minutes qui a été significativement réduite (59 %, $p < 0,05$) après une dose orale d'imipénème de 20 mg/kg. Cela était lié à une réduction du volume de production. La sortie d'acide totale intégrée de 0 à 90 minutes et le volume de sortie ne différaient pas significativement ($p > 0,05$) de ceux d'un essai placebo chez les mêmes animaux. La concentration d'acide n'a pas été affectée par l'imipénème. La sécrétion gastrique basale chez le chien n'a pas été affectée après des doses orales de 10 ou 20 mg/kg d'imipénème.

Cilastatine sodique : Chez des rats ligaturés au pyllore, la cilastatine sodique (25 et 100 mg/kg, I.V.) n'a montré aucun effet sur le débit gastrique basal, le débit acide, le pH et le débit de pepsine.

La cilastatine sodique (25 et 100 mg/kg, I.V.) n'a montré aucun effet sur la propulsion intestinale chez les souris mâles.

La cilastatine sodique (10 mg/kg, I.V.) n'a pas sensiblement modifié l'excrétion urinaire de Na^+ , K^+ ou Ca^{++} chez les chiens beagle.

Chez les chiennes, la cilastatine sodique (10 mg/kg, I.V.) n'a pas significativement modifié la réponse au tétrapeptide de gastrine. Le débit gastrique de base a été réduit mais pas à un degré statistiquement significatif.

Imipénème/cilastatine sodique : Imipénème/cilastatine sodique à des doses de 25/25 et 100/100 mg/kg, I.V. n'a eu aucun effet sur la sécrétion gastrique basale chez les rats ligaturés au pyllore. Chez la souris, l'imipénème/cilastatine sodique (25/25 et 100/100 mg/kg, I.V.) n'a eu aucun effet sur la propulsion intestinale.

Toxicité aiguë

DL ₅₀

	RAT	SOURIS
Imipénem I.V.	> 2000 mg/kg	≅ 1500 mg/kg
Cilastatine sodique I.V.	≅ 5000 mg/kg	≅ 8709 mg/kg
Imipénem et cilastatine pour injection I.V.	≅ 1000 mg/kg	≅ 1100 mg/kg

Toxicité subaiguë et chronique

Imipénème : Les principales études utilisées pour évaluer la toxicité subaiguë et chronique du produit sont présentées dans le tableau 20.

Des études chez l'animal ont montré que la toxicité produite par l'imipénem en tant qu'entité unique était limitée au rein. Une néphrotoxicité (caractérisée par une nécrose tubulaire proximale) a été observée chez des lapins et des singes recevant de fortes doses d'imipénem (150 mg/kg, I.V. et 180 mg/kg, I.V., respectivement); le lapin est plus sensible à l'effet néphrotoxique de l'imipénème que le singe. Aucun effet indésirable n'a été observé après 6 mois d'administration d'imipénem chez le rat (25 mâles et 25 femelles par dose), à des doses allant jusqu'à 180 mg/kg/jour, ou chez le singe (5 mâles et 5 femelles par dose). à des doses allant jusqu'à 120 mg/kg/jour.

TABLEAU 20 : PRINCIPALES ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ SUBAIGUË ET CHRONIQUE AVEC L'IMIPÉNEM ET LA CILASTATINE POUR INJECTION¹

Durée	Espèces, nombre/ sexe/groupe	Posologie (mg/kg/day)	Posologie sans réaction (mg/kg/day)	Principales réactions défavorables
Études avec l'imipénem seul				
5 semaines, I.V.	Rat, 15	20, 60, 180	180	Aucune réaction défavorable observée
5 semaines, I.V	Singe, 3M, 3F	20, 60, 180	60	1 sur 6, mort avec une nécrose tubulaire à la dose de 180; une autre mort de cause inconnue à la dose de 180, reliée possiblement à l'injection d'une solution fortement concentrée en médicament à cause de la posologie exigée
6-mois, I.V. (avec une autopsie à 3 mois)	Rat, 25 (10 pour l'autopsie)	20, 60, 180	180	Gain de poids supérieur chez les mâles recevant des doses de 60 et 180; aucune réaction défavorable observée.
6-mois, I.V., S.-C. (avec une autopsie à 3 mois)	Singe, 5 (2 pour l'autopsie)	30, 60 I.V. 120 S.C.	120	Aucune réaction défavorable généralisée n'a été observée.
Études avec la cilastatine seule				
5 semaines, I.V.	Rat, 15	20, 100, 500	500	Aucune réaction défavorable observée.
5 semaines, S.C.	Rat, 15	500, 1250, 3125	500	Vacuolisation tubulaire rénale aux doses de 1 250 et 3 125.
5 semaines, I.V.	Singe, 3	20, 100, 500	500	Aucune réaction défavorable reliée au médicament.
14 semaines, I.V.	Rat, 15	20, 100, 500	500	Aucun changement relié au traitement.

¹ Bien que de nombreuses études en plus de celles énumérées ici aient été menées, cette liste présente les principales études qui ont servi de base à l'évaluation de l'innocuité de ce médicament.

TABLEAU 20 : PRINCIPALES ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ SUBAIGUË ET CHRONIQUE AVEC L'IMIPÉNEM ET LA CILASTATINE POUR INJECTION (suite)

Durée	Espèces, nombre/ Sexe/Groupe	Posologie (mg/kg/jour)	Posologie sans réaction défavorable (mg/kg/jour)	Principales réactions défavorables
Études avec l'imipénem et la cilastatine sodique en association (imipénem et cilastatine pour injection, USP)				
5 semaines, I.V., S.-C.	Rat, 15	20/20, 80/80 I.V. 320/320 S.C.	320/320	Aucune réaction défavorable reliée au médicament.
5 semaines, I.V., S.-C.	Singe, 3	20/20, 60/60 I.V. 180/180 S.C.	180/180	Aucun changement relié au traitement.
14 semaines, I.V., S.-C.	Rat, 15	20/20, 80/80, 320/320	320/320	Aucun changement relié au traitement.
14 semaines, S.-C.	Singe, nourrisson, 3	20/20, 60/60 180/180	180/180	Aucune réaction défavorable reliée au médicament.
10 semaines, S.-C	Singe, nouveau-né, 5M, 3F	180/180	180/180	Aucune réaction défavorable reliée au médicament.
6 mois I.V., S.-C.	Rat, 30	20/20, 80/80 I.V. 320/320 S.C.	320/320	Aucune réaction défavorable observée.
6 mois I.V., S.-C.	Singe, 4	20/20, 60/60 I.V. 180/180 S.C.	180/180	Aucune réaction défavorable observée.

Cilastatine sodique : Aucun effet indésirable n'a été observé après l'administration intraveineuse de cilastatine sodique à des rats (15 mâles et 15 femelles par dose) à des doses allant jusqu'à 500 mg/kg pendant 14 semaines et à des singes (3 mâles et 3 femelles par dose) à des doses jusqu'à 500 mg/kg pendant cinq semaines. Chez les rats (15 mâles et 15 femelles par dose) ayant reçu de la cilastatine sodique à des doses de 1 250 ou 3 125 mg/kg/jour par voie sous-cutanée, une dégénérescence tubulaire rénale proximale très légère à légère a été observée. Après 5 semaines à ces doses, aucune nécrose tubulaire n'a été trouvée et il n'y a eu aucun changement dans les autres tissus. La fonction rénale est restée normale.

Imipénème/cilastatine sodique : la co-administration de cilastatine sodique avec l'imipénème dans un rapport de 1:1 a empêché les effets néphrotoxiques de l'imipénème chez les lapins et les singes, même lorsque la dose d'imipénème était de 360 mg/kg ou de 180 mg/kg/jour, respectivement. Ces niveaux de dosage sont néphrotoxiques lorsqu'ils sont administrés sans cilastatine. Cet effet protecteur a été observé chez le singe pendant 6 mois de co-administration.

Une série d'études réalisées chez le lapin a démontré que la cilastatine sodique prévient la néphrotoxicité de l'imipénème chez l'animal en empêchant son entrée dans les cellules tubulaires ; cette action est apparemment distincte de l'inhibition par administration de déshydropeptidase-I.

Génotoxicité : Aucune preuve de toxicité génétique induite par le médicament n'a été observée dans les tests effectués avec l'imipénem ou la cilastatine sodique; ces tests sont répertoriés dans le tableau 21.

TABLEAU 21 : PRINCIPALES ÉTUDES DE TOXICITÉ GÉNÉTIQUE AVEC L'IMIPÉNEM ET LA CILASTATINE POUR INJECTION

Genre d'étude	Espèces, nombre/ sexe/groupe	Posologie (mg/kg/jour)	Principaux effets
Études avec l'imipénem seul			
Effets mutagènes	Cellules V-79	Concentration finale de 3, 10, 20, 36 mM dans le milieu de culture	Aucun signe d'activité mutagène.
Études avec la cilastatine sodique seule			
Effets mutagènes	Mutagenèse microbienne (<i>S. typhimurium</i>)	Avec et sans S-9** : 30, 100, 300, 2 000 mcg/plaque	Aucune réaction.
Études avec l'imipénem et la cilastatine sodique administrés conjointement (Imipénem et cilastatine pour injection)			
Effets mutagènes	V-79 cells	With S-9: 1,3,4,5,7,9,11 mM Without S-9: 3,5,10,15 mM	Aucun signe d'activité mutagène.
Effets mutagènes	Synthèse spontanée de l'ADN, hépatocytes de rat	Sans S-9 : 3, 5, 10, 15 mM Concentration finale de 3, 10, 14, 22 mM dans le milieu de culture	Aucune augmentation dans les noyaux marqués.
Effets mutagènes	Cytogénétique <i>in vivo</i> , moelle osseuse de souris	59, 197, 590 mg/kg	Aucune aberration chromosomique n'a été remarquée
Effets mutagènes	Cytogénétique <i>in vitro</i> (détermination des doses)	Avec et sans S-9 : 0,2, 0,67, 2,0, 6,7, 20 mM et 2,0, 6,7, 20, 67 mcM	Fréquence plus élevée d'échanges entre les chromatides sœurs; l'étude a été reprise et des tests d'échanges <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> entre les chromatides sœurs ont été effectués (voir l'étude mentionnée ci-après).
Effets mutagènes	Recherche <i>in vitro</i> d'aberrations chromosomiques	Avec S-9 : 8,5, 6,4, 4,2, 2,1 et 1,1 mM; sans S-9 : 21,2, 1,2; 17,0, 12,7, 8,5, 4,2 mM	Aucune réaction.

**Activation de la réaction à l'aide d'extraits enzymatiques (microsomes) de foie de rats

Toxicologie de la reproduction et du développement : Les principales études réalisées pour évaluer l'effet de l'imipénem ou de la cilastatine sodique seuls ou en association sur les paramètres de reproduction ou le développement fœtal sont présentées dans le tableau 22.

La fertilité

L'effet de l'imipénem/cilastatine sodique sur la fertilité a été évalué chez des rats mâles et femelles ayant reçu des doses allant jusqu'à 320/320 mg/kg/jour. Le médicament a été administré aux mâles pendant 12 semaines avant l'accouplement et tout au long de la période d'accouplement. Les femelles ont reçu le médicament à partir de 15 jours avant l'accouplement, pendant l'accouplement et jusqu'au jour 19 de la gestation.

Le seul effet de l'imipénem/cilastatine sodique dans ces études était une embryotoxicité et/ou une fœtotoxicité très légères mais statistiquement significatives. Cela s'est traduit par une augmentation du taux de résorption chez les animaux recevant 80/80 et 320/320 mg/kg/jour ainsi qu'une diminution du nombre de fœtus vivants par femelle gestante à 20/20 et 80/80 mg/kg /journée. Aucune diminution du nombre de fœtus vivants par femelle gestante n'a été observée à la dose la plus élevée et le nombre de petits vivants par femelle gestante au jour 1 post-partum dans tous les groupes posologiques était comparable à celui du groupe témoin. L'incidence des sternèbres incomplètement ossifiées a légèrement augmenté dans le groupe recevant 320/320 mg/kg/jour par rapport aux témoins. Bien que ces effets soient de nature subtile et de faible ampleur, ils suggèrent un léger effet embryotoxique de l'imipénem/cilastatine sodique à des doses élevées chez le rat.

TABLEAU 22 : PRINCIPALES ÉTUDES DE TOXICITÉ POUR LA REPRODUCTION AVEC L'IMIPÉNEM ET LA CILASTATINE POUR INJECTION¹

Genre d'étude	Espèces, nombre/ Sexe/Groupe	Posologie (mg/kg/jour)	Principaux effets
Études avec l'imipénem seul			
Effets tératogènes, I.V.	Rat, 23	100, 300, 900	Aucun signe de malformations fœtales; aucun effet sur la croissance et le comportement après la naissance.
Effets tératogènes, I.V.	Lapin, 20	10, 30, 60	Aucun effet tératogène.
Études avec la cilastatine sodique seule			
Effets tératogènes, I.V./S.-C.	Rat, 25	40, 200, 1000	Aucun effet tératogène.
Effets tératogènes, I.V./S.-C.	Lapin, 10	30, 100, 300	Aucun effet tératogène.
Études avec l'imipénem et la cilastatine sodique administrés conjointement (imipénem et cilastatine pour injection)			
Fertilité, I.V./S.-C. (sans examen après le sevrage)	Rat: mâles, 30 femelles	20/20, 80/80, 320/320	Aucun signe d'effet défavorable sur la fertilité (légère diminution du poids du fœtus vivant à la dose de 320:320).
Effets tératogènes, I.V.	Souris, 25	20/20, 80/80, 320/320	Aucun effet tératogène.
Effets tératogènes, I.V./S.-C. (avec examen postnatal)	Rat, 35	20/20, 80/80, 320/320	Aucun effet tératogène, aucun effet défavorable sur la croissance et le comportement après la naissance.
Fin de gestation et allaitement, I.V./S.-C.	Rat, 20	20/20, 80/80, 320/320	Aucun effet défavorable observé.
Effets tératogènes, I.V./S.-C.	Singe Cynomolgus 11 (I.V.), 14 (S.C.)	I.V.: 40/40 S.C.: 160/160	Vomissements, perte de poids, décès, avortements aux 2 posologies; l'examen histologique n'a pas mis en évidence la cause des décès. Aucun signe d'effet tératogène.
Tératologie par Infusion 45 (totale)	Singe Cynomolgus	100/100 (Days 21-30; 31-40; 41-50).	Aucune relation apparente entre la toxicité induite par le médicament (vomissements) et embryotoxicité.

¹ Bien que plusieurs autres études aient été menées pour évaluer divers aspects de la reproduction, cette liste présente les études qui ont servi à évaluer l'innocuité de imipénem et cilastatine pour injection.

Tératologie

Aucune preuve d'effet tératogène n'a été observée chez les rats ou les lapins recevant de l'imipénème ou de la cilastatine sodique seuls ou en association. L'imipénème seul a été évalué à des doses allant jusqu'à 900 mg/kg/jour, la cilastatine sodique seule à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour et les deux médicaments en association à des doses allant jusqu'à 320/320 mg/kg/jour chez les rats.

L'intolérance caractéristique des lapins aux antibiotiques céphalosporines a été démontrée dans une étude de tératologie avec l'imipénème seul chez cette espèce à une posologie allant jusqu'à 60 mg/kg/jour. Une maternotoxicité et une fœtotoxicité et une embryotoxicité ont été observées à 60 mg/kg/jour. L'embryotoxicité et la fœtotoxicité sont considérées comme secondaires à l'excès de maternotoxicité observé dans ces études. En présence de ces effets, il n'y avait toujours aucune preuve de tératogénicité. Aucun signe d'effet tératogène n'a été observé chez les lapins recevant de la cilastatine sodique seule à des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour.

Singes : Dans une étude d'établissement des plages, l'imipénème/cilastatine sodique a été administré quotidiennement par injection intraveineuse en bolus à des macaques de Buffon non gravides pendant 30 jours à des doses de 20/20, 60/60 et 120/120 mg/kg/jour (4 femelles par groupe) afin d'établir les niveaux de dosage pour les études ultérieures. Quatre singes femelles non gravides supplémentaires ont été traités avec 180/180 mg/kg/jour par voie sous-cutanée pendant 30 jours et un groupe témoin de 4 singes a été traité par voie intraveineuse avec du chlorure de sodium à 0,9 %. Des vomissements ou de la diarrhée ont été observés à une ou deux occasions pendant le traitement chez certains singes des groupes 60/60 et 120/120 mg/kg/jour. Trois animaux du groupe sous-cutané 180/180 mg/kg/jour ont eu des diarrhées occasionnelles pendant le traitement.

Dans une étude de tératologie, une dose bolus intraveineuse de 40/40 mg/kg/jour et une dose sous-cutanée de 160/160 mg/kg/jour ont été administrées à des singes cynomolgus gravides les jours 20 à 50 de la gestation (11 et 14 singes par groupe, respectivement). Un groupe témoin de 14 singes gravides a été traité avec du chlorure de sodium à 0,9 % par voie intraveineuse. Les deux doses d'imipénème/cilastatine sodique étaient maternotoxiques et ont entraîné la mort, une diminution de l'appétit, une perte de poids corporel, de la diarrhée et des vomissements.

Dans les groupes 40/40 et 160/160 mg/kg/jour, 7 singes sur 11 et 5 singes sur 14 ont perdu leurs embryons. Ceci est considéré comme reflétant la maternotoxicité évidente à ces niveaux de dosage. Il n'y avait aucune preuve d'un effet tératogène chez les fœtus survivants.

Une étude a été menée pour déterminer la disposition et le métabolisme de l'imipénème/cilastatine sodique chez des singes cynomolgus gravides et non gravides (4 à 5 singes par groupe). Une dose bolus intraveineuse de 100/100 mg/kg/jour a été administrée pendant 10 jours et la première et la dernière dose contenaient de l'imipénème radioactif. Les données suggèrent que le métabolisme ou la disposition ne sont pas directement responsables de la sensibilité accrue des singes gravides à la toxicité induite par l'imipénème/cilastatine sodique.

Dans une étude de tératologie chez le singe cynomolgus, l'imipénem/cilastatine sodique (100/100

mg/kg/jour) a été administré à 10 singes gravides par groupe par perfusion lente pendant 3 périodes consécutives de 10 jours (jours 21-30 ; 31-40 ; 41-50). Trois groupes de 5 singes gravides chacun ont été traités de manière similaire avec le véhicule. La grossesse a été confirmée par des tests de détection de la gonadotrophine chorionique de macaque et le maintien de la grossesse a été évalué par des examens échographiques périodiques. Avant la parturition, les fœtus ont été mis au monde par césarienne et examinés à la recherche de malformations.

Bien qu'il n'y ait eu aucune preuve de malformations fœtales externes, viscérales ou squelettiques, il y a eu une augmentation de l'incidence de perte embryonnaire/fœtale chez les singes traités au médicament (7 sur 30, 23 %) par rapport aux témoins (0 sur 15, 0 %). Une maternotoxicité (vomissements et/ou nausées pendant ou après le traitement) a été observée chez 4 des 7 singes présentant une perte embryonnaire/fœtale.

Gestation et développement postnatal

L'effet de l'imipénème/cilastatine sodique pendant la gestation et la période postnatale a été étudié chez le rat à des doses allant jusqu'à 320/320 mg/kg/jour. L'imipénem/cilastatine sodique n'a eu aucun effet sur la croissance ou la survie de la progéniture.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT À L'APPUI

1. PRIMAXIN® (poudre stérile pour solution, perfusion I.V., 500 mg d'imipénem et 500 mg de cilastatine (sous forme de cilastatine sodique) par flacon), contrôle de présentation 253551, monographie de produit, Merck Canada Inc., 21 DEC 2021.

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrTARO-Imipenem-Cilastatin (Imipénem et cilastatine pour injection)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre TARO-Imipenem-Cilastatin et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tous les aspects concernant ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de TARO-Imipenem-Cilastatin.

Mises en garde et précautions importantes

- **Des réactions d'hypersensibilité graves ayant dans certains cas entraîné la mort sont survenues chez des patients traités avec des médicaments comme TARO-Imipenem-Cilastatin et pourraient également survenir avec TARO-Imipenem-Cilastatin.**
- **Avant de commencer le traitement avec TARO-Imipenem-Cilastatin, informez votre médecin de toutes réactions allergiques que vous avez eues à un autre antibiotique ou à un autre médicament.**
- **Vous devez arrêter de prendre le médicament et consulter immédiatement votre médecin dès l'apparition d'une réaction allergique à TARO-Imipenem-Cilastatin. Voir le tableau ci-dessous intitulé Effets secondaires graves et mesures à prendre.**

Pourquoi TARO-Imipenem-Cilastatin est-il utilisé?

Votre médecin vous a prescrit TARO-Imipenem-Cilastatin pour le traitement de l'une des infections suivantes :

- Infections des poumons
- Infections urinaires
- Infections de la région abdominale
- Infections du système reproducteur de la femme
- Infections du sang
- Infection du cœur appelée endocardite et causée par une bactérie appelée *Staphylococcus aureus*
- Infections des os et des articulations
- Infections de la peau

Les antibactériens tels que TARO-Imipenem-Cilastatin doivent être utilisés seulement pour traiter les infections bactériennes. Ils ne permettent pas de traiter les infections virales. Bien qu'il soit fréquent de se sentir mieux au début du traitement, TARO-Imipenem-Cilastatin doit être pris exactement comme prescrit. L'utilisation inappropriée ou excessive de TARO-Imipenem-Cilastatin pourrait entraîner la prolifération de bactéries (dites résistantes) qui ne pourront pas être éliminées par TARO-Imipenem-Cilastatin. Cela signifie que tout traitement ultérieur avec TARO-Imipenem-Cilastatin risque d'être inefficace pour vous.

Comment TARO-Imipenem-Cilastatin agit-il?

TARO-Imipenem-Cilastatin est un antibiotique. Il est utilisé pour détruire une grande variété de bactéries qui causent des infections.

Quels sont les ingrédients de TARO-Imipenem-Cilastatin?

Ingrédients médicinaux : imipénem et cilastatine sodique.

Ingrédient non médicinal : bicarbonate de sodium.

TARO-Imipenem-Cilastatin est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Poudre stérile pour solution, 250 mg d'imipénem et 250 mg de cilastatine (sous forme de cilastatine sodique) par flacon

Poudre stérile pour solution, 500 mg d'imipénem et 500 mg de cilastatine (sous forme de cilastatine sodique) par flacon

N'utilisez pas TARO-Imipenem-Cilastatin si:

Vous ou votre enfant êtes allergique à l'un de ses ingrédients (voir **Quels sont les ingrédients de TARO-Imipenem-Cilastatin**).

Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée, parlez à votre professionnel de la santé avant de prendre TARO-Imipenem-Cilastatin. Parlez de toute condition ou problème de santé que vous pourriez avoir, y compris si vous :

- allergies à des médicaments, y compris les antibiotiques de la classe des bêta-lactamines tels que les pénicillines et les céphalosporines et tout autre antibiotique
- colite ou toute autre maladie gastro-intestinale (maladie touchant l'estomac ou l'intestin)
- troubles du système nerveux central, quels qu'ils soient (tremblements localisés, lésions au cerveau, convulsions, etc.)
- troubles rénaux ou urinaires

Autres mises en garde à connaître

Femmes enceintes ou qui allaitent

Grossesse

TARO-Imipenem-Cilastatin n'est généralement pas recommandée chez les femmes enceintes. Si vous pensez être enceinte ou prévoyez le devenir, vous devez en informer

votre médecin.

Allaitement

Imipénem et cilastatine pour injection est sécrété dans le lait maternel. Comme l'absorption du produit présent dans le lait maternel peut nuire à l'enfant allaité, les femmes qui reçoivent TARO-Imipenem-Cilastatin ne doivent pas allaiter. Si vous avez l'intention d'allaiter votre enfant, informez-en votre médecin.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec TARO-Imipenem-Cilastatin :

- Le ganciclovir, un médicament utilisé pour traiter certaines infections virales.
- L'acide valproïque, un médicament utilisé pour traiter l'épilepsie, le trouble bipolaire, la migraine ou la schizophrénie.

Votre médecin déterminera si vous devriez utiliser TARO-Imipenem-Cilastatin en association avec ces médicaments.

Comment prendre TARO-Imipenem-Cilastatin:

TARO-Imipenem-Cilastatin est administré par injection dans une veine (injection intraveineuse). TARO-Imipenem-Cilastatin ne doit pas être pris par voie orale.

Dose habituelle :

TARO-Imipenem-Cilastatin vous sera administré par un médecin ou un autre professionnel de la santé, qui déterminera la méthode et la dose les plus appropriées. Le nombre d'injections, le type d'injection et la dose administrée à chaque injection que vous devrez recevoir dépendront de votre état et de la gravité de votre infection et de la santé globale de vos reins.

Il est très important que vous poursuiviez votre traitement avec TARO-Imipenem-Cilastatin pendant toute la durée prescrite par votre médecin.

Votre médecin vous avisera lorsque vous pourrez cesser votre traitement avec TARO-Imipenem-Cilastatin.

Dose excessive:

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de TARO-Imipenem-Cilastatin, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée:

Le calendrier des injections sera établi par votre médecin, qui surveillera votre réponse au traitement et votre état afin de déterminer le traitement dont vous avez besoin. Cependant, si vous croyez avoir omis une dose, communiquez immédiatement avec votre médecin ou un autre professionnel de la santé.

Quels sont les effets secondaires possibles du traitement avec TARO-Imipenem-Cilastatin?

Ce ne sont pas tous les effets secondaires que vous ou votre enfant pourriez ressentir en prenant TARO-Imipenem-Cilastatin. Si vous ou votre enfant ressentez des effets secondaires non mentionnés ici, informez-en votre professionnel de la santé.

Effets secondaires fréquents de TARO-Imipenem-Cilastatin :

- nausées
- vomissements
- rougeur et sensibilité au point d’injection ou le long d’un vaisseau sanguin situé à proximité

Effets secondaires peu fréquents de TARO-Imipenem-Cilastatin :

- urticaire
- éruption cutanée
- démangeaisons cutanées
- fièvre
- étourdissements
- somnolence
- faible pression artérielle

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et demandez d’urgence des soins médicaux
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
Enfants			
FRÉQUENTS			
diarrhée		√	
Adultes			
PEU FRÉQUENTS			
convulsions			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et demandez d'urgence des soins médicaux
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
colite à <i>Clostridium</i> (inflammation du côlon causée par des bactéries du genre <i>Clostridium</i>)			√
Adultes ou enfants			
PEU FRÉQUENTS réaction d'hypersensibilité ou réaction allergique grave, parfois fatale, qui s'accompagne d'une éruption cutanée sévère (avec ou sans une forte fièvre), de démangeaisons ou d'urticaire, d'une enflure du visage, des lèvres, de la langue ou d'autres parties du corps, d'un essoufflement, d'une respiration sifflante ou d'une difficulté à respirer			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et demandez d'urgence des soins médicaux
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
<p>INCONNUS</p> <p>Réactions indésirables cutanées sévères : réactions cutanées sévères pouvant également affecter d'autres organes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Peau qui pèle, desquamation ou formation de cloques (avec ou sans pus) pouvant aussi toucher les yeux, la bouche, le nez ou les organes génitaux, démangeaisons, éruption cutanée sévère, bosses sous la peau, douleur cutanée, changement de couleur de la peau (rougeur, jaunissement, coloration violacée) • Enflure et rougeur des yeux ou du visage • Symptômes s'apparentant à ceux de la grippe, fièvre, frissons, douleurs corporelles, gonflement des ganglions, toux • Essoufflement, douleur ou malaise à la poitrine 			√

Si vous présentez un symptôme inconfortable ou un effet secondaire qui n'est pas énuméré dans cette liste ou qui devient assez grave pour nuire à vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage:

La poudre devrait être conservée entre 15° à 30°C.

Les solutions reconstituées devraient être conservées durant 4 heures à la température ambiante (15° à 30°C) ou durant 24 heures au réfrigérateur (2° à 8°C).

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

Pour en savoir davantage au sujet de TARO-Imipenem-Cilastatin :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit complète rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Vous pouvez vous procurer ce document en visitant le site Web de Santé Canada au (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), ou en téléphonant chez Sun Pharma Canada Inc. au 1-866-840-1340.

Ce dépliant a été

préparé par:

Sun Pharma Canada Inc.,

Brampton, ON

L6T 1C1

Date de préparation : 22 JUILLET 2022