

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE
PATIENT

PrIMIPÉNEM ET CILASTATINE POUR INJECTION USP

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

Poudre stérile pour solution pour perfusion intraveineuse

Antibiotique

Sandoz Canada Inc.
110 Rue de Lauzon
Boucherville, (Québec), Canada
J4B 1E6

Date d'approbation initiale :
21 décembre, 2010

Date de révision :
26 juillet, 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 260930

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION ; 4.1 Considérations posologiques	2022-07
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	2022-07
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	2022-07

TABLEAU DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	5
1.2 Personnes âgées.....	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	8
4.3 Reconstitution.....	9
4.4 Administration.....	10
4.5 Dose oubliée.....	10
5 SURDOSAGE	10
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	11
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	11
7.1 Populations particulières.....	14
7.1.1 Femmes enceintes.....	14
7.1.2 Allaitement.....	14
7.1.3 Enfants.....	14
7.1.4 Personnes âgées.....	14
8 EFFETS INDÉSIRABLES	14
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	14
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	15

8.2.1	Effets indésirables observées au cours des essais cliniques – enfants.....	17
8.3	Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques	17
8.3.1	Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques – enfants....	17
8.4	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	17
8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché	18
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	18
9.3	Interactions médicament-comportement	18
9.4	Interactions médicament-médicament	18
9.5	Interactions médicament-aliment	19
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	19
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	19
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
10.1	Mode d'action.....	20
10.2	Pharmacodynamie	20
10.3	Pharmacocinétique.....	20
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	34
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	34
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES	34
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	34
14.1	Essai cliniques par indication	35
15	MICROBIOLOGIE.....	35
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	40
17	MONOGRAPHIE DE SUPPORT.....	50
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	51

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Imipénem et cilastatine pour injection USP est indiqué pour :

Imipénem et cilastatine pour injection USP peut être indiqué pour 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. L'imipénem-cilastatine sodique 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

Imipénem et cilastatine pour injection USP 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 Imipénem et cilastatine pour injection USP

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 Imipénem et cilastatine pour injection USP et d'autres antibactériens, Imipénem et cilastatine pour injection USP 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 Enfants

Enfants (moins de 3 mois) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité chez les enfants de moins de 3 mois n'ont pas été démontrées (voir les sections 4.2 Dose recommandée et modification posologique, 7.1.3 Enfants et 8.2.1 Effets indésirables observées au cours des essais cliniques –enfants).

Enfants (3 mois à 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de l'Imipénem et cilastatine pour injection USP dans la population pédiatrique ont été démontrées (voir les sections 4.2 Dose recommandée et modification posologique, 7.1.3 Enfants et 8.2.1 Effets indésirables observées au cours des essais cliniques –enfants).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (65 ans et plus) : Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité (voir la section 7.1.4 Personnes âgées).

2 CONTRE-INDICATIONS

IMIPÉNEM ET CILASTATINE POUR INJECTION USP EST CONTRE-INDIQUÉ CHEZ LES PATIENTS QUI PRÉSENTENT UNE HYPERSENSIBILITÉ AU PRODUIT, À UN INGRÉDIENT DE LA FORMULATION, Y COMPRIS À UN INGRÉDIENT NON MÉDICINAL, OU À UN COMPOSANT DU CONTENANT. POUR OBTENIR LA LISTE COMPLÈTE DES INGRÉDIENTS, VEUILLEZ CONSULTER LA SECTION 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Sans objet.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Les recommandations posologiques d'Imipénem et cilastatine pour injection USP correspondent à la quantité d'imipénem qui doit être administrée en perfusion intraveineuse seulement. Une quantité équivalente de cilastatine est également présente dans la solution.

On doit déterminer la posologie d'Imipénem et cilastatine pour injection USP en fonction de la gravité de l'infection, de la fonction rénale, de la sensibilité des micro-organismes en cause et de l'état général du patient.

Lors des études cliniques portant sur diverses infections, la durée médiane d'un traitement avec l'imipénem-cilastatine sodique a varié entre 6 et 10 jours, sauf dans les cas d'endocardites et d'infections ostéo-articulaires pour lesquelles la durée médiane a été de 4 semaines.

4.1 Considérations posologiques

- **Posologie chez les adultes**

La posologie de Imipénem et cilastatine pour injection USP chez les patients adultes doit être déterminée en fonction de la sensibilité soupçonnée ou confirmée d'un agent pathogène, comme indiqué au tableau 1 ci-dessous.

Ces doses doivent être administrées chez les patients dont la clairance de la créatinine (ClCr) est supérieure ou égale à 90 mL/min. La dose doit être réduite chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 90 mL/min, comme indiqué au tableau 2.

La posologie quotidienne maximale recommandée est de 4 g/jour.

Tableau 1 : Posologie de Imipénem et cilastatine pour injection USP chez les patients adultes dont la clairance de la créatinine est supérieure ou égale à 90 mL/min

Sensibilité soupçonnée ou confirmée d'un agent pathogène	Posologie de Imipénem et cilastatine pour injection USP
Infection pour laquelle il est soupçonné ou établi qu'une espèce bactérienne ou qu'un isolat sensible (S) (CLSI) est en cause (voir la section 15 MICROBIOLOGIE)	500 mg toutes les 6 heures OU 1 000 mg toutes les 8 heures
Infection pour laquelle il est soupçonné ou établi qu'une espèce bactérienne ou qu'un isolat dont la sensibilité est intermédiaire (I) (CLSI) est en cause (voir la section 15 MICROBIOLOGIE)	1 000 mg toutes les 6 heures

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

Il faut réduire la dose de l'Impipénem et cilastatine pour injection USP chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 90 mL/min, comme indiqué au tableau 2. Le taux de créatinine sérique devrait refléter l'équilibre dynamique de la fonction rénale. Pour calculer la clairance de la créatinine, il faut utiliser la méthode de Cockroft-Gault décrite ci-dessous :

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

Femme : $(0,85) \times (\text{valeur calculée pour l'homme})$

Tableau 2 : Posologie d'Impipénem et cilastatine pour injection USP chez les patients adultes selon l'état de la fonction rénale (déterminé par la clairance de la créatinine estimée)

	Clairance de la créatinine (mL/min)			
	Supérieure ou égale à 90	Inférieure à 90 et supérieure ou égale à 60	Inférieure à 60 et supérieure ou égale à 30	Inférieure à 30 et supérieure ou égale à 15
Posologie d'Impipénem et cilastatine pour injection USP^{®*}, † Infection pour laquelle il est soupçonné ou établi qu'une espèce bactérienne ou qu'un isolat sensible (S) (CLSI) est en cause (voir la section 15)	500 mg toutes les 6 heures	400 mg toutes les 6 heures	300 mg toutes les 6 heures	200 mg toutes les 6 heures
	OU			
	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 d'Impipénem et cilastatine pour injection USP^{®*}, † Infection pour laquelle il est soupçonné ou établi qu'une espèce bactérienne ou qu'un isolat dont la sensibilité est intermédiaire (I) (CLSI) est en cause (Voir la section 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

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

† Les doses supérieures à 500 mg doivent être administrées par perfusion intraveineuse sur une période de 40 à 60 minutes. On peut diminuer le débit de perfusion chez les patients qui deviennent nauséux durant l'administration.

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 et supérieure ou égale à 15 mL/min, le risque de convulsions peut augmenter (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). On ne doit pas administrer Impipénem et cilastatine pour injection USP aux

patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 15 mL/min, à moins qu'ils ne soient soumis à une hémodialyse dans les 48 heures. Les données disponibles ne permettent pas de recommander l'utilisation d'Imipénem et cilastatine pour injection USP chez les patients soumis à la dialyse péritonéale.

- **Posologie chez les patients hémodialysés**

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 15 mL/min et qui sont soumis à une hémodialyse, il faut suivre les recommandations posologiques s'appliquant aux patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 et supérieure ou égale à 15 mL/min indiquées au tableau 2 ci-dessus (voir **Posologie chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale**). L'imipénem et la cilastatine sont tous les deux éliminés du sang durant l'hémodialyse. Imipénem et cilastatine pour injection USP doit être administré après une séance d'hémodialyse, puis à intervalles réguliers à partir de la fin de cette séance d'hémodialyse. Les patients hémodialysés, et spécialement ceux ayant déjà présenté des troubles du SNC, doivent faire l'objet d'une surveillance particulière ; on recommande d'administrer Imipénem et cilastatine pour injection USP aux patients hémodialysés seulement lorsque les bienfaits l'emportent sur les risques éventuels de convulsions (voir **Posologie chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale**).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

- **Enfants (≥ 3 mois)**

En raison du risque de convulsions, l'administration d'Imipénem et cilastatine pour injection USP n'est pas recommandée chez les patients pédiatriques atteints d'une infection du SNC (voir les sections 7.1.3 Enfants et 8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques).

L'administration d'Imipénem et cilastatine pour injection USP n'est pas recommandée chez les patients pédiatriques pesant moins de 30 kg qui sont atteints d'insuffisance rénale, puisqu'aucune donnée n'est disponible pour ce groupe particulier (voir les sections 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 7.1.3 Enfants).

Selon les études menées chez les adultes, la dose quotidienne maximale recommandée chez les patients pédiatriques est de 4 g (voir **Posologie chez les adultes**).

La posologie recommandée chez les patients pédiatriques atteints d'une infection qui ne touche pas le SNC est indiquée dans le tableau 3 ci-dessous :

Tableau 3 : Posologie recommandée d'Imipénem et cilastatine pour injection USP chez les patients pédiatriques présentant une infection ne touchant pas le SNC

Âge	Dose (mg/kg) *, †	Fréquence (heures)
Âge égal ou supérieur à 3 mois	15 à 25 mg/kg	Toutes les 6 heures

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

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

La posologie quotidienne maximale recommandée est de 4 g.

4.3 Reconstitution

Produits parentéraux :

Préparation de la solution d'Imipénem et cilastatine pour injection USP pour perfusion intraveineuse

Imipénem et cilastatine pour injection USP est offert sous forme de poudre sèche dans un fiole à dose unique. Il doit être reconstitué et dilué de nouveau au moyen d'une technique aseptique avant d'être administré par perfusion intraveineuse, en suivant les directives indiquées ci-dessous.

- Pour préparer la solution pour perfusion, il faut reconstituer le contenu de la fiole en y ajoutant environ 10 mL du diluant approprié (voir la section 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT).
- Prélever 20 mL (deux fois 10 mL) de diluant du sac de perfusion approprié et reconstituer le contenu de la fiole en y ajoutant 10 mL de diluant. La suspension reconstituée ne doit pas être administrée directement par perfusion intraveineuse.
- Après la reconstitution, bien agiter la fiole puis transférer la suspension obtenue dans le sac de perfusion renfermant le volume restant (80 mL).
- Verser les 10 autres millilitres de la solution pour perfusion dans la fiole, puis bien l'agiter pour s'assurer du transfert complet du contenu de la fiole ; répéter le transfert de la suspension obtenue dans le sac de solution pour perfusion avant de l'administrer. Agiter le mélange obtenu jusqu'à ce qu'il soit transparent.
- Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, la dose de Imipénem et cilastatine pour injection USP à administrer est fonction de la clairance de la créatinine du patient (voir le tableau 2). Préparer 100 mL de solution pour perfusion selon les directives ci-dessus. Déterminer le volume (mL) de solution pour perfusion finale nécessaire pour l'administration de la dose appropriée de Imipénem et cilastatine pour injection USP, comme indiqué au tableau 4.

Avant l'administration, il faut examiner visuellement les produits administrés par voie parentérale, si la solution et le contenant le permettent, afin de déceler la présence de matière sous forme de particules et toute décoloration. Jeter la solution si une décoloration ou des particules visibles sont observées.

Tableau 4 : Préparation des doses de Imipénem et cilastatine pour injection USP

Clairance de la créatinine (mL/min)	Fiole	Dose de Imipénem et cilastatine pour injection USP (imipénem/cilastatine [mg])	Volume (mL) de solution à retirer de la préparation et à éliminer	Volume (mL) de solution pour perfusion finale nécessaire pour l'administration de la dose
Supérieure ou égale à 90	500 mg	500/500	S.O.	100

Clairance de la créatinine (mL/min)	Fiole	Dose de Imipénem et cilastatine pour injection USP (imipénem/cilastatine [mg])	Volume (mL) de solution à retirer de la préparation et à éliminer	Volume (mL) de solution pour perfusion finale nécessaire pour l'administration de la dose
Inférieure à 90 et supérieure ou égale à 60	500 mg	400/400	20	80
Inférieure à 60 et supérieure ou égale à 30	500 mg	300/300	40	60
Inférieure à 30 et supérieure ou égale à 15	500 mg	200/200	60	40
Inférieure à 30 et supérieure ou égale à 15	250 mg	200/200	20	80

4.4 Administration

MISE EN GARDE : LE CONTENU DE LA FIOLE NE DOIT PAS ÊTRE ADMINISTRÉ DIRECTEMENT.

La dose reconstituée de 500 mg doit être administrée en perfusion intraveineuse sur une période de 20 à 30 minutes, et la dose de 1 000 mg, sur une période de 40 à 60 minutes. On recommande de diminuer le débit de perfusion chez les patients qui deviennent nauséux durant l'administration.

- La dose de 500 mg doit être administrée par perfusion intraveineuse sur une période de 20 à 30 minutes.
- La dose de 1 000 mg doit être administrée par perfusion intraveineuse sur une période de 40 à 60 minutes.
- On peut diminuer le débit de perfusion chez les patients qui deviennent nauséux durant l'administration.

4.5 Dose oubliée

Le calendrier des injections sera établi par le médecin, qui surveillera la réponse au traitement et l'état du patient afin de déterminer le traitement dont il a besoin.

5 SURDOSAGE

En cas de surdosage, interrompre l'administration de l'imipénem-cilastatine sodique, 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.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 5 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	500 mg d'imipénem et 500 mg de cilastatine (sous forme de cilastatine sodique) par fiole	Bicarbonate de sodium

Impipénem et cilastatine pour injection USP est disponible en boîtes de 10 fioles

Le bouchon de la fiole ne contient aucun caoutchouc naturel sec.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

GÉNÉRALITÉS

DES RÉACTIONS (ANAPHYLACTIQUES) SÉVÈRES ET PARFOIS FATALES ONT ÉTÉ RAPPORTÉES AVEC LA PLUPART DES BÊTA-LACTAMINES. CES RÉACTIONS ONT PLUS TENDANCE À SURVENIR CHEZ LES PERSONNES PRÉSENTANT DES ANTÉCÉDENTS DE SENSIBILITÉ À PLUSIEURS ALLERGÈNES.

IL EXISTE CERTAINES DONNÉES CLINIQUES ET DE LABORATOIRE QUI TÉMOIGNENT D'ALLERGÉNICITÉ CROISÉE PARTIELLE ENTRE L'IMIPÉNEM-CILASTATINE SODIQUE ET LES AUTRES BÊTA-LACTAMINES. AVANT D'INSTAURER LE TRAITEMENT AVEC L'IMIPÉNEM-CILASTATINE SODIQUE, IL EST IMPORTANT DE BIEN SE RENSEIGNER SUR LES RÉACTIONS ANTÉRIEURES D'HYPERSENSIBILITÉ AUX BÊTA-LACTAMINES, AUX PÉNICILLINES, AUX CÉPHALOSPORINES ET À D'AUTRES ALLERGÈNES.

IL FAUT CESSER LE TRAITEMENT ET INSTAURER DES MESURES APPROPRIÉES DÈS L'APPARITION D'UNE RÉACTION ALLERGIQUE À L'IMIPÉNEM-CILASTATINE SODIQUE. DANS LE CAS DE RÉACTIONS ANAPHYLACTIQUES GRAVES, IL FAUT INSTAURER SANS TARDER UN TRAITEMENT AVEC DE L'ÉPINÉPHRINE ET AVOIR RECOURS À D'AUTRES MESURES D'URGENCE.

Des réactions défavorables du système nerveux central (SNC) telles que myoclonie, confusion mentale ou convulsions ont été rapportées avec l'imipénem-cilastatine sodique, principalement lorsque la posologie administrée a excédé la dose recommandée en fonction du poids et de la fonction rénale du patient. Ces réactions sont principalement survenues chez des patients présentant des troubles du SNC (par exemple, lésions cérébrales ou antécédents de convulsions) ou une fonction rénale altérée, ou les deux à la fois. Dans de rares cas toutefois, aucun trouble sous-jacent du SNC identifié ou avéré n'était présent.

Lorsque la posologie administrée a excédé la dose recommandée, les patients adultes dont la clairance de la créatinine était ≤ 20 mL/min/1,73 m², qu'ils soient soumis à une hémodialyse ou non, présentaient un risque d'activité convulsive plus élevé que les patients sans dysfonctionnement rénal. Il est fortement conseillé d'observer la posologie recommandée, particulièrement chez les patients présentant des facteurs reconnus comme prédisposant aux convulsions (voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

On ne doit pas administrer de l'imipénem-cilastatine sodique aux patients dont la clairance de la créatinine est 5 mL/min/1,73 m², à moins qu'ils ne soient soumis à une hémodialyse dans les 48 heures.

On recommande d'administrer l'imipénem-cilastatine sodique aux patients hémodialysés seulement lorsque les bienfaits l'emportent sur les risques éventuels de convulsions.

Il faut poursuivre le traitement anticonvulsivant chez les patients sujets aux convulsions. En cas de tremblement focal, de myoclonie ou de convulsions, il faut procéder à une évaluation neurologique du patient et amorcer un traitement anticonvulsivant, si ce n'est déjà fait. Si les symptômes persistent, on doit réduire la posologie de l'imipénem-cilastatine sodique ou interrompre le traitement (voir la section 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

Réactions indésirables cutanées sévères

Des réactions indésirables cutanées sévères telles que la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrose épidermique toxique (NET), ont été rapportées après un traitement avec des bêta-lactamines. Si l'on soupçonne une réaction indésirable cutanée sévère, il faut cesser l'administration d'Imipénem et cilastatine pour injection USP et instaurer un traitement adéquat ou prendre les mesures qui s'imposent.

Neurologique

Des convulsions et d'autres réactions défavorables liées au SNC, telles que confusion mentale et myoclonie, ont été rapportées pendant le traitement avec l'imipénem-cilastatine sodique (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Des cas rapportés dans la littérature ont montré que l'administration conjointe de carbapénems, y compris l'imipénem, à des patients recevant de l'acide valproïque ou du divalproex sodique entraîne une réduction des taux sériques d'acide valproïque. Par conséquent, les taux d'acide valproïque pourraient chuter sous le niveau thérapeutique en raison de cette interaction. Dans certains cas, l'administration conjointe d'imipénem et d'acide valproïque a entraîné des crises d'épilepsie perthérapeutiques. Il est possible que l'augmentation de la dose d'acide valproïque ou de divalproex sodique soit insuffisante pour contrer cette interaction. L'administration conjointe d'imipénem et d'acide valproïque/divalproex sodique est habituellement déconseillée. Des antibactériens autres que des carbapénems devraient être envisagés pour traiter les infections chez les patients dont les

convulsions sont bien maîtrisées au moyen de l'acide valproïque ou du divalproex sodique. Si l'administration d'imipénem-cilastatine sodique est nécessaire, l'ajout d'un autre anticonvulsivant devrait être envisagé (voir la section 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

Gastro-intestinal

Maladies associées à *Clostridioides difficile*

Des maladies associées à *Clostridioides difficile* (MACD) ont été rapportées après l'administration de nombreux antibactériens, y compris l'imipénem-cilastatine sodique. La gravité des MACD peut varier de la diarrhée bénigne à la colite fatale. Il importe d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, une colite pseudomembraneuse, un mégacôlon toxique, ou encore une perforation du côlon, consécutifs à l'administration de tout antibactérien. Selon les rapports, les MACD pouvaient survenir plus de 2 mois suivant l'administration de l'antibactérien.

Un traitement au moyen d'antibactériens peut altérer la flore normale du côlon et peut contribuer à la prolifération de *Clostridioides difficile*. *Clostridioides difficile* libère les toxines A et B, à l'origine des MACD. En plus d'être associées à une importante morbidité et mortalité, ces maladies peuvent être réfractaires au traitement antimicrobien.

Il faut adopter les mesures thérapeutiques appropriées lorsqu'un diagnostic de MACD est soupçonné ou établi. En règle générale, l'arrêt du traitement antibactérien ne visant pas *Clostridioides difficile* est suffisant si la MACD est légère. Dans les cas modérés ou sévères, il faut envisager d'administrer des liquides et des électrolytes, des suppléments protéiniques et un traitement antibactérien efficace du point de vue clinique contre *Clostridioides difficile*. Si cela est indiqué sur le plan clinique, on peut procéder à une évaluation chirurgicale, car une intervention chirurgicale peut s'avérer nécessaire dans certains cas sévères (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Sensibilité/résistance

Apparition de bactéries pharmacorésistantes

Prescrire Imipénem et cilastatine pour injection USP en l'absence d'une infection bactérienne démontrée ou fortement soupçonnée est peu susceptible de procurer des bienfaits aux patients, et une telle utilisation augmente le risque de voir apparaître des bactéries pharmacorésistantes. Il faut par conséquent procéder à des évaluations périodiques du patient et, en cas de surinfection, prendre les mesures qui s'imposent.

Rénal

Chez les patients dont la fonction rénale est altérée, la posologie est fonction de la gravité de l'infection, mais la dose maximale quotidienne varie selon le degré d'atteinte de la fonction rénale (voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'utilisation d'imipénem-cilastatine sodique durant la grossesse n'a pas été étudiée. On ne doit administrer l'imipénem-cilastatine sodique aux femmes enceintes que si les bienfaits escomptés justifient les risques éventuels pour la mère et le fœtus.

Des études sur la reproduction, pendant lesquelles des doses d'imipénem-cilastatine sodique ont été administrées en injection intraveineuse rapide, ont permis de constater, chez des lapines et des macaques (crabiers) gravides, une intolérance évidente à l'imipénem-cilastatine sodique (vomissements, diminution de l'appétit, perte de poids, diarrhée et décès) à des doses équivalant à la dose moyenne chez l'humain, alors que cette intolérance n'a pas été constatée chez les animaux non gravides de ces deux espèces, ou d'autres espèces. Dans d'autres études, l'imipénem-cilastatine sodique a été bien toléré à des doses équivalentes ou supérieures (jusqu'à 11 fois la dose moyenne chez l'humain), chez des rates et des souris gravides (voir la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

7.1.2 Allaitement

De l'imipénem a été décelé dans le lait maternel humain. Si l'on juge que l'administration d'imipénem-cilastatine sodique est absolument nécessaire, la patiente ne devrait pas allaiter.

7.1.3 Enfants

Enfants (moins de 3 mois) : L'efficacité et l'innocuité de l'imipénem-cilastatine sodique chez les enfants de moins de 3 mois n'ont pas encore été établies; par conséquent, l'imipénem-cilastatine sodique ne devrait pas être administré aux enfants appartenant à ce groupe d'âge. Les données cliniques actuelles sont insuffisantes pour recommander l'administration de l'imipénem-cilastatine sodique chez les patients pédiatriques atteints d'un dysfonctionnement rénal (taux de créatinine sérique > 2 mg/dL) [voir la section 4.2 Dose recommandée et modification posologique].

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (65 ans et plus) : Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire uniquement en fonction de l'âge (voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Personnes âgées). Comme l'imipénem-cilastatine sodique est excrété en grande partie par les reins, le risque de toxicité reliée à ce médicament peut être plus élevé chez les patients atteints d'un dysfonctionnement rénal. Étant donné que les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter une altération de la fonction rénale, on doit user de prudence dans le choix de la posologie chez ces patients et il peut être utile de surveiller la fonction rénale.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Adultes

Au cours d'études cliniques portant sur 1 723 patients traités avec l'imipénem-cilastatine sodique, on a rapporté les réactions défavorables mentionnées ci-dessous. Cependant, étant donné que de nombreux patients étaient gravement malades et présentaient un certain nombre d'affections sous-jacentes et d'atteintes physiologiques, il est difficile de déterminer avec précision la relation de cause à effet entre les réactions défavorables et le traitement avec l'imipénem-cilastatine sodique.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les effets indésirables généraux cliniques les plus souvent rapportés ont été les suivants : nausées, diarrhée, vomissements, éruption cutanée, fièvre, hypotension, convulsions, étourdissements, prurit, urticaire et somnolence.

Les effets secondaires suivants ont été signalés dans le cadre d'études cliniques et après la mise en marché.

Réactions locales

Les réactions défavorables locales rapportées comme peut-être, probablement ou certainement reliées à l'administration d'imipénem-cilastatine sodique 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

Réactions générales

Sur le plan clinique, les réactions défavorables rapportées comme peut-être, probablement ou certainement liées à l'administration d'imipénem-cilastatine sodique étaient les suivantes :

	Fréquence (%)
Appareil digestif	
Nausées	2.0
Diarrhée	1.8
Vomissements	1.5
Hyperplasie des papilles linguales	<0.2
Colite pseudomembraneuse (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)	0.1

	Fréquence (%)
Colite hémorragique	<0.1
Gastroentérite	<0.1
Douleur abdominale	<0.1
Glossite	<0.1
Pyrosis	<0.1
Douleur pharyngée	<0.1
Ptyalism	<0.1
SNC	
Fièvre	0.5
Étourdissements	0.3
Convulsions (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)	0.4
Somnolence	0.2
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	
�ruption	0.9
Prurit	0.3
Urticaire	0.2
Modifications de la texture cutanée	0.1
Candidose	0.1
�ryth�me polymorphe	<0.1
�d�me du visage	<0.1
Bouffées vasomotrices	<0.1
Cyanose	<0.1
Hyperhidrose	<0.1

	Fréquence (%)
Prurit vulvaire	<0.1
Organisme entier	
Polyarthralgie	<0.1
Asthénie/faiblesse	<0.1

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Enfants (3 mois et plus) :

Dans des études menées auprès de 178 patients pédiatriques, les effets indésirables cliniques les plus fréquents (> 1 %), sans qu'on ait déterminé s'il y avait une relation de cause à effet avec le médicament, étaient les suivants :

Appareil digestif : diarrhée (3,9 %), gastroentérite (1,1 %), vomissements (1,1 %)

Peau : éruption (2,2 %), irritation au site de ponction i.v. (1,1 %)

Appareil génito-urinaire : décoloration de l'urine (1,1 %)

Système cardiovasculaire : phlébite (2,2 %)

Dans ce groupe d'âge, on a observé des valeurs anormales des épreuves de laboratoire suivantes au cours du traitement : hémoglobinémie, hématocrite, nombre de neutrophiles, d'éosinophiles et de plaquettes, taux de protéines urinaires, taux de créatinine sérique, taux d'azote uréique sanguine (BUN), ASAT et ALAT*.

*Les valeurs étaient normales avant le traitement.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Sans objet.

8.3.1 Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques – enfants

Sans objet.

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Les valeurs anormales des épreuves de laboratoire observées lors des études cliniques, sans qu'on ait déterminé s'il y avait une relation de cause à effet avec le médicament, étaient les suivantes :

Foie : augmentation des valeurs de l'ALAT (SGPT), de l'ASAT (SGOT), de la phosphatase alcaline, de la bilirubine et de la LDH.

Hématologie : éosinophilie, test de Coombs positif, leucopénie (diminution des globules blancs), neutropénie (diminution des neutrophiles), leucocytose, thrombocytose, thrombopénie (diminution des plaquettes), diminution des valeurs d'hémoglobine et d'hématocrite, monocytose, valeur anormale du temps de prothrombine, lymphocytose et basophilie.

Électrolytes : hyponatrémie, hyperkaliémie, hyperchlorémie.

Rein : augmentation des taux d'azote uréique sanguin (BUN) et de créatinine

sérique.

Urines : protéinurie, hématurie, leucocyturie, cylindrurie, bilirubinurie et urobilinogénurie.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les réactions défavorables suivantes ont été rapportées depuis la commercialisation du produit, sans que l'on ait pu toutefois établir si elles avaient une relation de cause à effet avec le médicament. Toutefois, leur survenue ne peut être ignorée même s'il s'agit de réactions rares. Dans le but d'attirer l'attention des professionnels de la santé sur ces effets, une liste de ces réactions a été dressée :

- Insuffisance rénale aiguë. Le rôle joué par l'imipénem-cilastatine sodique dans l'altération de la fonction rénale est difficile à évaluer étant donné que des facteurs prédisposant à une urémie extrarénale ou à une insuffisance rénale étaient généralement présents.
- Réactions anaphylactiques
- Œdème angioneurotique
- Agitation
- Agranulocytose
- Dépression de la moelle osseuse
- Malaises à la poitrine
- Fièvre médicamenteuse
- Dyskinésie
- Dermatite exfoliative
- Hallucinations
- Perte auditive
- Anémie hémolytique
- Insuffisance hépatique
- Hépatite (y compris hépatite fulminante)
- Ictère
- Pancytopenie
- Troubles psychiques
- Coloration des dents ou de la langue
- Syndrome de Stevens-Johnson
- Altération du goût
- Nécro-épidermolyse bulleuse aiguë
- Tremblements
- Décoloration de l'urine

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Sans objet.

9.3 Interactions médicament-comportement

Sans objet.

9.4 Interactions médicament-médicament

Le tableau ci-dessous se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

Tableau 6 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

[Nom propre/nom usuel]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Ganciclovir	É	Imipénem	On a rapporté des crises d'épilepsie généralisées chez les patients qui ont reçu à la fois du ganciclovir et de l'imipénem-cilastatine sodique. Ces médicaments ne doivent donc pas être administrés conjointement à moins que les effets bénéfiques potentiels surpassent les risques éventuels.
Acide valproïque ou divalproex sodique	É	Carbapénems, y compris l'imipénem	Réduction des taux sériques d'acide valproïque. Les taux d'acide valproïque pourraient chuter sous le niveau thérapeutique en raison de cette interaction. Dans certains cas, l'administration conjointe d'imipénem et d'acide valproïque a entraîné des crises d'épilepsie perthérapeutiques. On ignore quels sont les mécanismes sous-jacents à cette interaction. Voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.
Probénécide	EC	Imipénem	L'administration concomitante d'imipénem-cilastatine sodique et de probénécide a donné lieu à une augmentation des concentrations sériques et de la demi-vie plasmatique de l'imipénem. Il n'est donc pas recommandé d'administrer du probénécide avec l'imipénem-cilastatine sodique.

Légende : É = étude de cas ; EC = essai clinique

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été

établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'imipénem exerce une action bactéricide en inhibant la synthèse de la paroi cellulaire des bactéries aérobies et anaérobies à Gram positif et à Gram négatif. L'imipénem et cilastatine sodique est formé de deux constituants : 1) l'imipénem, un dérivé de la thiénamycine, antibiotique de la famille des carbapénems et 2) la cilastatine sodique, un inhibiteur spécifique de la déshydropeptidase-I, enzyme rénale qui métabolise et inactive l'imipénem. La cilastatine bloque le catabolisme de l'imipénem dans le rein, de telle sorte que l'administration concomitante d'imipénem et de cilastatine permet d'obtenir des concentrations bactéricides d'imipénem dans l'urine.

L'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire résulte chez les bactéries à Gram négatif de la liaison de l'imipénem aux protéines fixatrices de la pénicilline (PFP). Dans le cas d'*Escherichia coli* et de certaines souches de *Pseudomonas aeruginosa*, l'imipénem a démontré une affinité supérieure pour les PFP-2, PFP-1a et PFP-1b, et une moins grande affinité pour les PFP-3. Cette liaison préférentielle de l'imipénem pour les PFP-2 et PFP-1b provoque la transformation directe de la cellule bactérienne en sphéroplaste, sans formation de filaments, ce qui entraîne rapidement la lyse et la mort de la cellule bactérienne. Si l'on soustrait les bactéries à Gram négatif à l'action de l'imipénem avant leur destruction complète, on observe chez les cellules viables qui restent une période de latence, quantifiable, avant le début d'une nouvelle croissance : c'est l'« effet post-antibiotique ».

10.2 Pharmacodynamie

Voir les sections 9.4 Interactions médicament-médicament, 10.1 Mode d'action, 10.3 Pharmacocinétique et 15 MICROBIOLOGIE.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

On a administré des doses uniques de 250 :250 mg d'imipénem-cilastatine sodique en perfusion intraveineuse durant 20 minutes à 4 hommes (âge moyen : $31,5 \pm 0,6$ ans), de 500 :500 mg à 20 hommes (âge moyen : $26,8 \pm 4,1$ ans) et de 1 000:1 000 mg à 8 hommes (âge moyen : $24,8 \pm 3,7$ ans). Les pics plasmatiques d'imipénem et de cilastatine ont été mesurés à la fin des 20 minutes de perfusion. On retrouve les résultats au tableau 7. Les taux plasmatiques de l'activité antibactérienne de l'imipénem sont proportionnels à la dose ; ils sont inférieurs à 1 mcg/mL après 4 à 6 heures.

Tableau 7 : Valeurs extrêmes des pics plasmatiques d'imipénem et de cilastatine après une perfusion i.v. d'imipénem-cilastatine sodique durant 20 minutes

	250:250 mg	500:500 mg	1 000:1 000 mg
Imipénem (mcg/mL)	12-20	21-58	41-83
Cilastatine (mcg/mL)	21-26	21-55	56-88

Des doses de 1 000 :1 000 mg d'imipénem-cilastatine sodique ont été administrées par voie intraveineuse durant 30 minutes, toutes les 6 heures, pendant 10 jours, à un groupe de 6 hommes volontaires (âge moyen : 28,2 ± 5,0 ans).

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

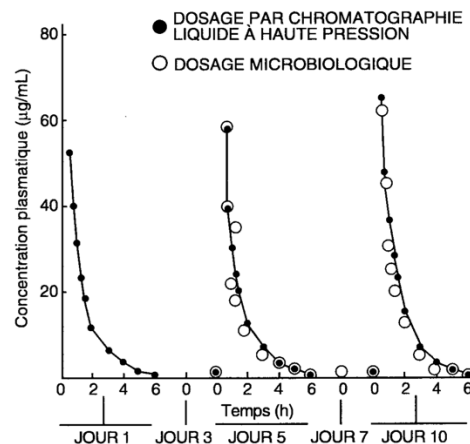


Figure 1 : Profils des concentrations plasmatiques moyennes de l'imipénem lors de l'administration en perfusion i.v. de 1 000 :1 000 mg d'imipénem-cilastatine sodique durant 30 minutes, toutes les 6 heures (n = 6)

Tableau 8 : Concentrations urinaires moyennes d'imipénem (mcg/mL ± É.T.) lors de l'administration en perfusion i.v. de 1 000 :1 000 mg de d'imipénem-cilastatine sodique durant 30 minutes, toutes les 6 heures

	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)

Le tableau 9 présente un résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'imipénem et de la cilastatine après l'administration d'une dose de 1 000 :1 000 mg d'imipénem-cilastatine sodique.

Tableau 9 : Paramètres pharmacocinétiques de l'imipénem et de la cilastatine lors de l'administration en perfusion i.v. de 1 000 :1 000 mg d'imipénem-cilastatine sodique durant 30 minutes (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 cumulative (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

Administré seul, l'imipénem est métabolisé au niveau du rein par la déshydropeptidase-I, ce qui entraîne des concentrations relativement basses dans l'urine.

La cilastatine sodique est un inhibiteur spécifique de cette enzyme, qui prévient le métabolisme rénal de l'imipénem.

Élimination

Lors de l'administration concomitante d'imipénem et de cilastatine sodique, environ 70 % de la dose administrée se retrouvent sous forme inchangée dans l'urine, en deçà de 10 heures. Après cette période, on ne décèle plus d'excrétion urinaire. On peut maintenir des concentrations urinaires d'imipénem dépassant 10 mcg/mL pendant 8 heures en administrant une dose de 500 mg d'imipénem-cilastatine sodique.

Le reste de la dose d'imipénem administrée se retrouve dans l'urine sous forme de métabolites dépourvus d'activité antibactérienne. L'élimination de l'imipénem dans les fécès est presque nulle.

Environ 10 % de la dose administrée de cilastatine sodique se retrouvent sous forme de métabolite N-acétyl, lequel possède un pouvoir inhibiteur sur la déshydropeptidase comparable à celui de la molécule mère. L'activité de la déshydropeptidase-I au niveau du rein revient à la normale environ 8 à 12 heures après l'élimination de la cilastatine de la circulation sanguine.

On n'observe aucune accumulation d'imipénem et de cilastatine dans le plasma lorsque imipénem-cilastatine sodique est administré aux doses thérapeutiques à des patients dont la fonction rénale est normale.

Distribution

Liaison aux protéines sériques : Chez l'homme, des concentrations sériques d'imipénem de 25 mg/L entraînent un taux de liaison aux protéines sériques de 20 %. La liaison aux protéines sériques de la cilastatine sodique est d'environ 35 %.

Concentrations tissulaires : Le tableau 10 présente les concentrations d'imipénem retrouvées à la fois dans le sérum et divers tissus et liquides organiques.

Tableau 10 : Concentrations d'imipénem dans les tissus humains après l'administration en perfusion i.v.

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⁾				Conc. maximale moyenne (valeurs extrêmes)	
	500	20	9	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⁾				Moyenne ± écart type	Moyenne ± écart type (n=4)
	1000	60	4	2,0 (± 1,3)	22,3 (± 14,6)
		90		1,5 (± 0,1)	8,0 (± 1,6)
		120		2,7 (± 2,3)	13,9 (± 14,4)
			Moyenne (valeurs extrêmes)	Conc. maximale moyenne ± écart type**	
Salive ⁽³⁾	1000	15 - 60	10	0,38 (0,3 – 0,6)	34,9 (± 4,0) (n=32)
Expectorations ⁽³⁾	1000	15 - 120	7	4,4 (2,1 – 10,4)	

Os ⁽³⁾	1000	30 - 120	10	2,6 (0,4 – 5,4)	
Drainage d'une plaie ⁽³⁾	1000	15 - 120	9	7,2 (1,7 – 22,6)	
Liquide gastrique ⁽³⁾	1000	15 - 90	6	0,9 (0,4 – 1,7)	
				Moyenne ± erreur type	Moyenne ± erreur type
Valvules cardiaques ⁽⁴⁾	1000	0 - 60	3	3,3 (± 0,7)	47,2 (± 4,7) (n=16)
Graisses ⁽⁴⁾	1000	0 - 60	10	0,8 (± 0,3)	
Muscles ⁽⁴⁾	1000	0 - 60	10	2,5 (± 0,7)	
Myomètre ⁽⁴⁾	500	60 – 120	5	2,5 (± 0,3)	14,6 (± 1,6) (n=5)
Endomètre ⁽⁴⁾	500	60 – 120	5	1,6 (± 0,3)	
Trompes de Fallope ⁽⁴⁾	500	60 - 120	2	1,4 (± 0,1)	

** 15 minutes après la perfusion

(1) Mayer, M., Tophoff, C. et Opperkuch, W., « Bile levels of imipenem following different dose regimens », *Int J Clin Pharm Res*, V(5), 1985, p. 325-329.

(2) Modal, J., Vittecoq, D., Decazes, J.M. et Meulemans, A., « Penetration of imipenem and cilastatin into cerebrospinal fluid of patients with bacterial meningitis », *J Antimicrob Chemother*, 16, 1985, p. 751-755.

(3) MacGregor, R.R., Gibson, G.A. et Bland, J.A., « Imipenem pharmacokinetics and body fluid concentrations in patients receiving high-dose treatment of serious infections », *Antimicrob Agents Chemother*, 29(2), 1986, p. 188-192.

(4) mel, A., Schlosser, V., Petersen, E. et Daschner, F.D., « Pharmacokinetics of imipenem-cilastatin in serum and tissue », *Eur J Clin Microbiol*, 4(6), 1985, p. 609-610.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : Le tableau 11 présente les résultats pharmacocinétiques de deux études au cours desquelles une dose unique d'imipénem-cilastatine sodique a été administrée à des enfants.

Tableau 11 : Valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques de l'imipénem et de la cilastatine après l'administration i.v., pendant 10 à 20 minutes, d'une dose unique d'imipénem-cilastatine sodique (10:10 ou 25:25 mg/kg) à des enfants

Âges extrême (ans)	Nombre de patients	Aire sous la courbe ^x (mcg•h/mL/mg)	Clairance plasmatique (mL/min/kg)	Volume de distribution (L/kg)	T _{1/2} ⁺ (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

- * L'aire sous la courbe est exprimée en mg de médicament administré.
- + Moyennes harmoniques
- † Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre de patients à partir duquel les paramètres pharmacocinétiques ont été évalués.

Le tableau 12 présente les résultats pharmacocinétiques obtenus lors de deux études au cours desquelles on a administré à des enfants des doses multiples d'imipénem-cilastatine sodique. Des doses d'imipénem-cilastatine sodique de 25 :25 mg/kg ont été administrées toutes les 6 heures aux enfants de 3 mois à moins de 3 ans, et des doses de 15:15 mg/kg ont été administrées toutes les 6 heures aux enfants de 3 à 12 ans.

Tableau 12 : Valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques de l'imipénem et de la cilastatine après l'administration de doses multiples à des enfants

N. total de patients	Âges extrêmes (ans)	Aire totale sous la courbe ^{xx} (mcg•h/mL/mg) **	Clairance plasmatique (mL/min/kg) **	Volume de distribution (L/kg) **	Clairance rénale (mL/min)	T _{1/2} ⁺ (min)	Élimination urinaire entre les intervalles posologiques (% 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 to 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 to 47/37 to 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 to 51/54 to 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 to 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	4,7/ ^x	0,21/ ^x	53 to 116// ^x	55,0/ ^x	≥ 63/ ≥ 89 ^{xxx}

N. total de patients	Âges extrêmes (ans)	Aire totale sous la courbe ^{xx} (mcg•h/mL/mg) **	Clairance plasmatique (mL/min/kg) **	Volume de distribution (L/kg) **	Clairance rénale (mL/min)	T _{1/2} [†] (min)	Élimination urinaire entre les intervalles posologiques (% de la dose)
		(n=7)/-	(n=7)/-	(n=7)/-	(n=4)/-	(n=7)/-	(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 to 124/37 to 87 (n=2)/(n=2)	73,0/39,0 (n=4)/(n=2)	≥ 75/ ≥ 64 ^{xxx} (n=2)/(n=2)

** Moyennes géométriques

+ Moyennes harmoniques

† Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre de patients à partir duquel les paramètres pharmacocinétiques ont été évalués.

x Données insuffisantes

xx L'aire sous la courbe pour chaque intervalle posologique (0-6 h) est exprimée en mg de médicament administré.

xxx Moyennes non fournies

Les profils de concentrations plasmatiques caractéristiques de l'imipénem et de la cilastatine, après l'administration de doses de 15 :15 et de 25 :25 mg/kg, sont représentés à la figure 2. Dans ces études, les concentrations plasmatiques de cilastatine n'étaient plus décelables trois heures après l'administration. L'équilibre dynamique pour l'imipénem et la cilastatine a été atteint avant la fin de la quatrième dose du Jour 1.

À cause des brèves demi-vies de l'imipénem et de la cilastatine, on n'a observé aucune accumulation de ces substances lors de l'administration d'imipénem-cilastatine sodique toutes les 6 heures. Les études menées auprès d'enfants ayant reçu une dose unique d'imipénem-cilastatine sodique ont démontré que la distribution de l'imipénem et de la cilastatine présentait beaucoup de similitudes avec celle observée chez les adultes, mis à part un taux d'élimination plus rapide pour la cilastatine.

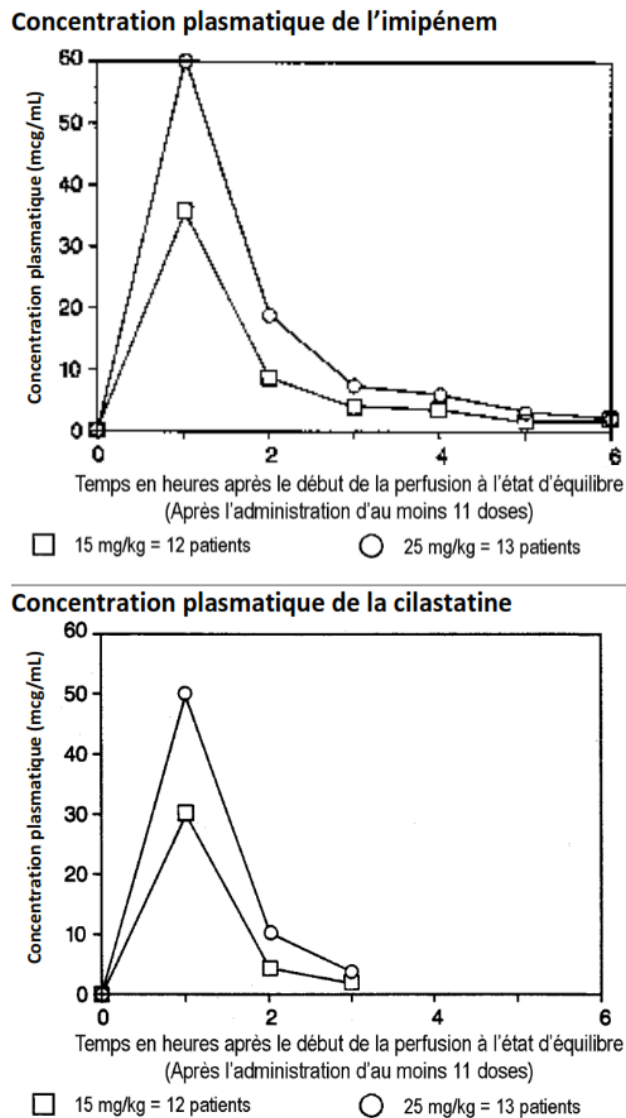


Figure 2 : Concentrations plasmatiques moyennes caractéristiques à l'état d'équilibre de l'imipénem et de la cilastatine chez des enfants ayant reçu de l'imipénem-cilastatine sodique

toutes les 6 heures

- **Personnes âgées** : On a administré 500 :500 mg d'imipénem-cilastatine sodique en perfusion intraveineuse dans 100 mL de soluté physiologique durant 20 minutes à 4 femmes et 2 hommes, volontaires et en bonne santé, âgés de 65 à 75 ans (âge moyen de 68,8 ans) et qui présentaient une fonction rénale normale compte tenu de leur âge, c'est-à-dire une clairance de la créatinine égale à 84,3 (\pm 13,0) mL/min/1,73 m² (1,41 [\pm 0,2] mL/s/1,73 m²).

Le tableau 13 présente les paramètres pharmacocinétiques de l'imipénem et de la cilastatine.

Tableau 13 : Paramètres pharmacocinétiques de l'imipénem et de la cilastatine chez les personnes âgées (dose unique de 500 :500 mg administrée en perfusion i.v. durant 20 minutes)

Paramètre	Imipénem		Cilastatine	
	Moyenne (\pm écart type)	Valeurs extrêmes	Moyenne (\pm écart type)	Valeurs extrêmes
Élimination urinaire totale (% de la dose)	58 \pm 7	49 - 66	69 \pm 11	49 - 80
Clairance rénale (mL/min)	79 \pm 11	67 - 95	98 \pm 26	64 - 133
Clairance plasmatique (mL/min)	132 \pm 10	122 - 147	142 \pm 22	117 - 171
Aire totale sous la courbe (mcg•h/mL)	64 \pm 5	57 - 68	60 \pm 9.1	49 - 71
Demi-vie plasmatique (min)	90+	84 - 102	66+	54 - 96

+ Moyennes harmoniques

Il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie chez les personnes âgées dont la fonction rénale est normale, compte tenu de leur âge.

- **Insuffisance rénale**

On a administré 250 :250 mg d'imipénem-cilastatine sodique en une seule perfusion intraveineuse durant 5 minutes, à 6 hommes volontaires en bonne santé et à 25 patients atteints à divers degrés d'insuffisance rénale.

Le tableau 14 présente les paramètres pharmacocinétiques de l'imipénem et de la cilastatine, alors que les profils de concentrations plasmatiques sont présentés aux figures 3 et 4, respectivement.

Tableau 14 : Paramètres pharmacocinétiques de l'imipénem et de la cilastatine chez les patients atteints d'insuffisance rénale (dose unique de 250 :250 mg administrée en perfusion i.v. durant 5 minutes)

Groupe	Nombre de patients	Âge moyen (ans)	Clairance de la créatinine mL/min/1,73 m ² (mL/s/1,73m ²)	% de la dose éliminée dans l'urine	Clairance rénale (mL/min)	Clairance plasmatique (mL/min)	Aire sous la courbe ^x mcg • h/mL	T _{1/2} ^{xx} (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
Cilastatin								
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 administrée durant l'hémodialyse

†† Mesures prises entre les séances de dialyse

x Aire sous la courbe normalisée à une dose de 250 mg

xx Moyennes harmoniques

y n = 5

z n = 6

zz n = 8

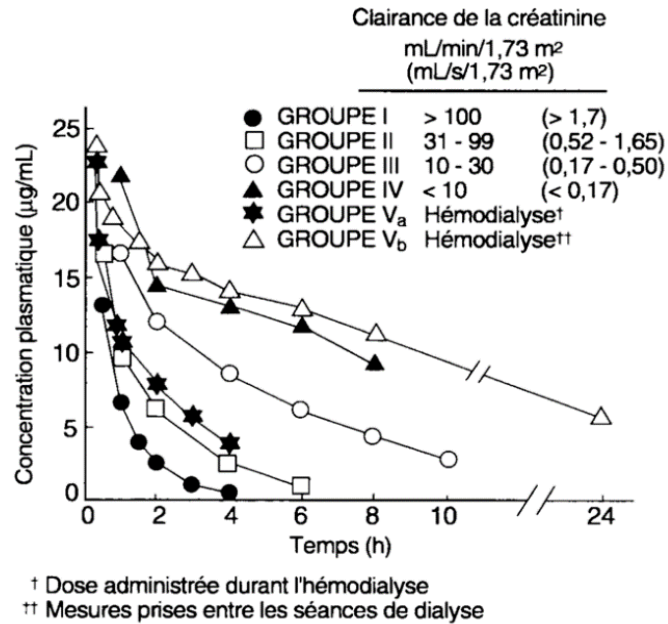


Figure 3 : Concentrations plasmatiques moyennes de l'imipénem après l'administration d'une dose unique d'imipénem-cilastatine sodique (250 :250 mg, i.v., durant 5 minutes) à des sujets atteints à divers degrés d'insuffisance rénale

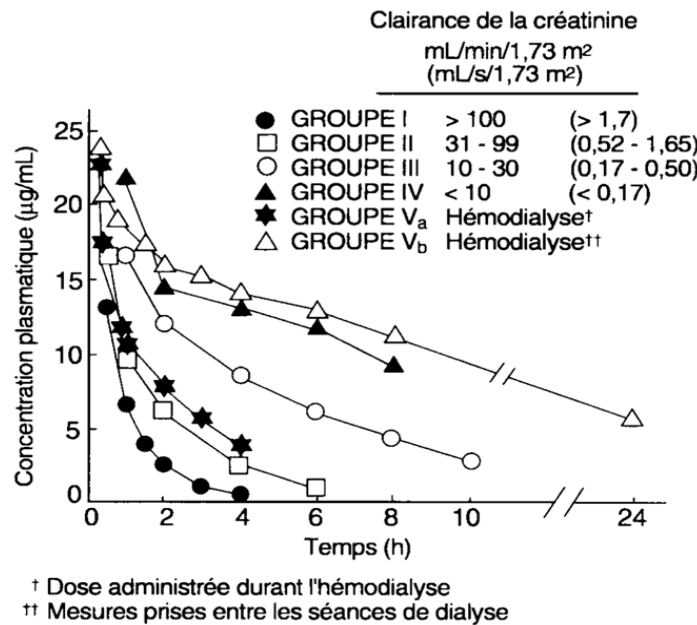


Figure 4 : Concentrations plasmatiques moyennes de la cilastatine après l'administration d'une dose unique d'imipénem-cilastatine sodique (250 :250 mg, i.v., durant 5 minutes) à des sujets atteints à divers degrés d'insuffisance rénale

On a administré 500 :500 mg d'imipénem-cilastatine sodique en perfusion intraveineuse durant 20 minutes, toutes les 6 heures, pendant 3 à 10 jours, à 15 patients hospitalisés (âges extrêmes : 39 à 72 ans) pour qui un diagnostic d'infection urinaire était déjà établi ou fort probable.

Le tableau 15 présente les paramètres pharmacocinétiques de l'imipénem et de la cilastatine.

L'administration répétée d'imipénem-cilastatine sodique par rapport à l'administration d'une dose unique médicament, n'a pas modifié la distribution de l'imipénem et de la cilastatine; l'état d'équilibre est survenu à la fin de la première journée d'administration.

Tableau 15 : Paramètres pharmacocinétiques de l'imipénem et de la cilastatine après l'administration de 500 :500 mg d'imipénem-cilastatine sodique en perfusion i.v. durant 20 minutes, toutes les 6 heures

Groupe	Dose	Élimination urinaire 0 – 6 h (mg)	Clairance rénale (mL/min)	Clairance plasmatique (mL/min)	Aire sous la courbe 0 à 6 h (mcg•h/mL)	T _{1/2} ^x (min)
Imipénem						
I ^a	1 ^{re}	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 ^e	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	1 ^{re}	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 ^e	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	1 ^{re}	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 ^e	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	1 ^{re}	204,6 n=1	50,3 n = 1	148,6 (± 60,4) n = 6	59,6 (± 23,9) n = 6	92 n = 6
	N ^e	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 = taux de filtration glomérulaire ≥ 100 mL/min/1,73 m² (1,667 mL/s/1,73 m²), et N ≥ 16 doses

^b Groupe II = taux 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 Moyennes harmoniques

On a administré 9 doses de 500:500 mg d'imipénem-cilastatine sodique en perfusion intraveineuse durant 20 minutes, toutes les 12 heures, à 6 patients hospitalisés (4 femmes, 2 hommes, âge moyen de 52,3 ans) dont le taux de filtration glomérulaire était inférieur à 15 mL/min/1,73 m² (0,25 mL/s/1,73 m²), mais qui ne nécessitaient pas d'hémodialyse.

Les valeurs approximatives des paramètres pharmacocinétiques sont présentées au tableau 16.

Tableau 16 : Valeurs approximatives des paramètres pharmacocinétiques chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère

	Dose administrée	Imipénem moyenne	Cilastatine moyenne
Élimination urinaire (% de la dose administrée)	1	15.2	38.0
	9	13.8 (1.2)	46.7 ^x (6.5)
Clairance rénale (mL/min)	1	7.8	10.4
	9	7.1 ^x (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•h/mL)	1	158	313
	9	159 (4.3)	431 ^{xxx} (33)
Demi-vie plasmatique ^a (h)	1	2.9	5.7
	9	2.6 ^{xx}	5.5

^x Différent de la dose 1, 0,05 < p ≤ 0,10

^{xx} Différent de la dose 1, 0,01 < p ≤ 0,05

^{xxx} Différent de la dose 1, p ≤ 0,01

^a Données transformées en moyennes inverses (harmoniques)

Les nombres entre parenthèses indiquent l'écart type.

Probénécide

On a administré 500 :500 mg d'imipénem-cilastatine sodique, avec et sans probénécide (1 g par voie orale dix heures et une heure avant le traitement), à 12 hommes volontaires (âge moyen : 29,5 ans; âges extrêmes : 23 à 37 ans). Le tableau 17 présente l'élimination urinaire et les données pharmacocinétiques de l'imipénem et de la cilastatine.

Tableau 17 : Effets du probénécide sur la pharmacocinétique et l'élimination urinaire de l'imipénem et de la cilastatine après l'administration d'imipénem-cilastatine sodique (500:500 mg)

	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 (% de la dose)	66 (± 3)	55 (± 6)

	Imipénem-cilastatine sodique	Imipénem-cilastatine sodique et probénécide
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 (% de la dose)	75 (± 6)	75 (± 8)
Clairance rénale (mL/min)	173 (± 31)	70 (± 9)

^x Moyenne (± Écart type)

^{xx} Moyennes harmoniques

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

COMPATIBILITÉ ET STABILITÉ

Liste des solutés pour reconstitution

- Soluté de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection
- Soluté de dextrose à 5 % ou à 10 % pour injection
- Soluté de dextrose à 5 % pour injection avec une solution de bicarbonate de sodium à 0,02 %
- Soluté de dextrose à 5 % avec du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection
- Soluté de dextrose à 5 % avec une solution saline à 0,225 % ou à 0,45 %
- Soluté de dextrose à 5 % avec une solution de chlorure de potassium à 0,15 %
- Soluté de mannitol à 5 % ou à 10 %

Solutions reconstituées

Les solutions reconstituées d'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.

Lorsque reconstitué et dilué avec les diluants appropriés, comme décrit ci-dessus, Imipénem et cilastatine pour injection USP conserve son efficacité durant **4 heures à la température ambiante et durant 24 heures au réfrigérateur (4 °C)** [voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Reconstitution].

ENTREPOSAGE

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

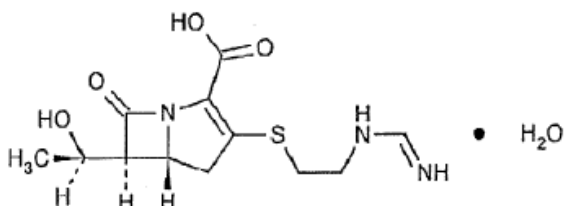
Il n'y a pas d'instructions particulières de manipulation.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

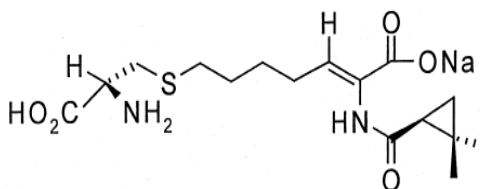
Substance pharmaceutique

Nom propre : Imipénem
Noms chimiques : acide (5*R*,6*S*) -3-[[2-(formimidoylamino) éthyl]thio]-6-[(*R*)-1-hydroxyéthyl] -7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ène-2-carboxylique monohydraté
Formule développée :



Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{12}H_{17}N_3O_4S \cdot H_2O$ 317,36 g / mol (monohydraté)
Description : Poudre blanche ou presque blanche, ou jaune pâle, peu soluble dans l'eau et légèrement soluble dans le méthanol.

Nom propre : Cilastatine sodique
Nom chimique : acide (2*Z*) -7-[[2*R*] -2-amino-2-carboxyéthyl] thio]-2-[(1*S*)-2,2-diméthylcyclopropane-carboxamido]-2-hepténoate monosodique
Formule développée :



Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{16}H_{25}N_2O_5SNa$, 380,44 g / mol
Description : Poudre hygroscopique amorphe blanche ou jaune pâle, très soluble dans l'eau et dans le méthanol. Légèrement soluble en éthanol anhydre, très légèrement soluble en diméthylsulfoxyde, pratiquement insoluble en acétone et en

chlorure de méthylène.

14 ESSAIS CLINIQUE

14.1 Essai cliniques par indication

Aucun renseignement sur les études cliniques n'est disponible.

15 MICROBIOLOGIE

Mode d'action

L'imipénem et cilastatine sodique est formé de deux constituants : l'imipénem et la cilastatine sodique dans une proportion de 1:1, poids sur poids.

L'imipénem est une bêta-lactamine de la classe des carbapénems également connu sous le nom de N formimidoylole thiénamycine. Il s'agit d'un dérivé semi-synthétique de la thiénamycine, la molécule mère produite par *Streptomyces cattleya*, une bactérie filamenteuse.

L'imipénem exerce une action bactéricide en inhibant la synthèse de la paroi cellulaire des bactéries à Gram positif et à Gram négatif par sa liaison aux protéines fixatrices de la pénicilline (PFP).

La cilastatine sodique est un inhibiteur compétitif, réversible et spécifique de la déshydropeptidase-I, une enzyme rénale qui métabolise et inactive l'imipénem. La cilastatine sodique est dépourvue d'activité antibactérienne intrinsèque.

Mécanisme de résistance

La sensibilité bactérienne à l'imipénem, observée cliniquement, pourrait être attribuable aux éléments suivants :

- Perméabilité réduite de la membrane externe des bactéries à Gram négatif (due à une baisse de production de porines)
- Élimination active de l'imipénem de la cellule par une pompe à efflux
- Affinité réduite des PFP pour l'imipénem
- Résistance de l'imipénem à l'hydrolyse par la plupart des bêta-lactamases, y compris les pénicillinases et les céphalosporinases produites par les bactéries à Gram positif et à Gram négatif, à l'exception de certaines bêta-lactamases capables d'hydrolyser les carbapénems, appelées carbapénémases. Les espèces résistant aux autres carbapénems présentent habituellement une co-résistance à l'imipénem. Il n'existe aucune résistance croisée visant les mêmes cibles entre l'imipénem et les quinolones, les aminosides, les macrolides et les tétracyclines.

Interaction avec d'autres antimicrobiens

Au cours de tests effectués sur diverses espèces d'*Enterobacteriaceae* et sur *Pseudomonas aeruginosa* producteurs de céphalosporinase chromosomique de type I, on a démontré que

l'imipénem exerceait *in vitro* une action antagoniste vis-à-vis de l'activité d'autres bêta-lactamines. Cet antagonisme s'explique par une induction réversible de céphalosporinases sous l'effet de concentrations subinhibitrices d'imipénem. Les bactéries productrices de céphalosporinases inductibles demeurent, toutefois, sensibles à l'imipénem.

Une action synergique avec d'autres antibiotiques, notamment les aminosides, a été observée chez les bactéries à Gram négatif, dont *P. aeruginosa*, et les bactéries à Gram positif, dont *S. faecalis* et *Nocardia asteroides*.

Spectre d'activité

L'imipénem possède une activité *in vitro* contre plusieurs espèces de bactéries à Gram positif et à Gram négatif. On a montré que l'imipénem possède une activité **contre la plupart des souches** des micro-organismes ci-dessous, tant *in vitro* que dans le cadre d'infections cliniques, comme décrite dans la section 1 INDICATIONS.

Aérobies à Gram positif :

- *Nocardia asteroides*
- *Staphylococcus* (sauf les souches résistantes à la méthicilline)
- *Streptococcus*

[*Enterococcus faecium* (anciennement *Streptococcus faecium*) n'est pas sensible à l'imipénem et cilastatine sodique.]

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

Anaérobies à Gram négatif :

- *Bacteroides* spp. (incluant *B. fragilis*)

Les données *in vitro* suivantes sont disponibles, mais leur portée clinique est inconnue : *in vitro*, la concentration minimale inhibitrice (CMI) de l'imipénem est de 4 mcg/mL ou moins contre la plupart (≥ 90 %) des souches des micro-organismes ci-dessous ; toutefois, l'innocuité et l'efficacité de l'imipénem dans le traitement des infections cliniques causées par ces micro-organismes n'ont pas été établies dans le cadre d'études cliniques adéquates et bien contrôlées.

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* (incluant 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.
- *Prevotella bivia*
- *Prevotella disiens*
- *Prevotella melaninogenica*
- *Veillonella* spp.

Les espèces suivantes sont généralement rapportées comme étant non sensibles à l'imipénem : *Stenotrophomonas maltophilia* (anciennement *Xanthomonas maltophilia*, anciennement *Pseudomonas maltophilia*), *Burkholderia* du complexe *cepacia* (anciennement *Pseudomonas cepacia*), *S. aureus* et *S. epidermidis* résistants à la méthicilline, *Enterococcus faecium* (anciennement *Streptococcus faecium*), *Flavobacterium* spp., *Corynebacterium* (groupe J.K.), *Fusobacterium varium*, de même que *Mycobacterium* spp. et *Chlamydia* spp.

Épreuves de sensibilité

La sensibilité bactérienne à l'imipénem est évaluée à l'aide de méthodes normalisées. La sensibilité des aérobies peut être évaluée à l'aide de techniques de dilution et de diffusion et celle des anaérobies avec des techniques de dilution seulement.

Méthodes de dilution

Des méthodes quantitatives sont utilisées pour déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des antimicrobiens. Les CMI, qui représentent des estimations de la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens, doivent être déterminées au moyen de tests normalisés fondés sur les méthodes de dilution en bouillon ou en gélose ou des méthodes équivalentes, utilisant des concentrations standard d'inoculum et d'imipénem en poudre. Les CMI doivent être interprétées selon les critères présentés au tableau 16.

Méthodes de diffusion

Les méthodes quantitatives utilisant la mesure du diamètre des zones de diffusion fournissent, elles aussi, des estimations reproductibles de la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens. Une de ces méthodes normalisées repose sur l'utilisation de concentrations standard d'inoculum. On se sert de disques de papier imprégnés de 10 mcg d'imipénem pour évaluer la sensibilité des micro-organismes à cet antibiotique. Pour la méthode de diffusion avec disques, l'interprétation des résultats s'effectue selon les critères présentés au tableau 16.

Tableau 16 : Critères d'interprétation de la sensibilité bactérienne à l'imipénem du CLSI^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
<i>Enterobacterales</i> ^d	≤ 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>	Établie d'après la sensibilité à la céfoxitine					
<i>Haemophilus influenzae</i> et <i>H. parainfluenzae</i> ^c	≤ 0,5	-	-	≥ 19	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^b	≤ 0,12	0,25-0,5	≥ 1	-	-	-
Anaérobies ^b	≤ 4,0	8,0	≥ 16,0	-	-	-

^a Fait référence aux agents pathogènes énumérés à la section 1 INDICATIONS de la monographie; les techniques de dilution en bouillon et en gélose ne peuvent être utilisées qu'avec les aérobies autres que *Haemophilus* spp. et *Streptococcus pneumoniae* pour lesquelles seules les méthodes de dilution en bouillon peuvent être utilisées; le nombre correspondant aux anaérobies a été établi à l'aide d'une méthode de dilution en gélose; un tiret

correspond à la mention « sans objet »; pour de plus amples renseignements ou pour connaître les méthodes de laboratoire qui s'appliquent, voir les documents du CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) suivants : M7-A7: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically (janv. 2006); M11-A7: Methods for antimicrobial susceptibility testing for anaerobic bacteria (janv. 2007); M100-S24: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing (janv. 2014).

^b Il n'existe aucun critère d'interprétation du CLSI pour l'évaluation des CMI de *Streptococcus* β-hémolytique ou de *Streptococcus* spp. (gr. *viridans*) vis-à-vis l'imipénem (dilution en gélose) [voir les tableaux 2 H1 et 2 H2 du document M100-S24 du CLSI].

^c L'absence de données concernant les souches résistantes nous empêche de définir toute catégorie autre que « sensible » (voir le tableau 2E dans le document M100-S24 du CLSI).

^d Les CMI de *Proteus* spp., de *Providencia* spp. et de *Morganella morganii* tendent à être plus élevées vis-à-vis l'imipénem (p. ex., des CMI de souches associées à une sensibilité intermédiaire ou à une résistance à cet antibiotique) que vis-à-vis le méropénem ou le doripénem. Des mécanismes de résistance autres que la production de carbapénémases pourraient expliquer le fait que ces isolats sont associés à des CMI élevées. (Document M100-Ed 31 2021 du CLSI)

La mention « sensible » indique que la bactérie pathogène sera probablement inhibée par l'antimicrobien en présence des concentrations thérapeutiques habituelles dans le sang. La mention « intermédiaire » indique que les résultats obtenus peuvent être équivoques ; si le micro-organisme n'est pas totalement sensible à d'autres médicaments pouvant être utilisés en clinique, on doit répéter le test. Cette catégorie suppose certaines conditions d'application clinique, dans des foyers d'infection où le médicament est physiologiquement concentré ou des situations dans lesquelles des doses élevées du médicament peuvent être utilisées. Cette catégorie procure aussi une zone tampon permettant de prévenir des erreurs d'interprétation importantes, imputables à des facteurs techniques mineurs non contrôlés. La mention « résistante » indique qu'il est peu probable que la bactérie pathogène soit inhibée par l'antimicrobien même en présence des concentrations thérapeutiques sériques habituelles. Il faut alors choisir un autre traitement.

Contrôle de la qualité

Les méthodes normalisées d'évaluation de la sensibilité exigent l'utilisation de micro-organismes de référence pour contrôler les aspects techniques de la procédure. Les méthodes de dilution utilisant une poudre standard d'imipénem et les méthodes de diffusion utilisant un disque de 10 mcg d'imipénem devraient donner des résultats se situant dans la gamme des valeurs indiquées au tableau 17.

Tableau 17 : Contrôle de la qualité des épreuves de sensibilité à l'imipénem – gammes de valeurs acceptables

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	SO
<i>Staphylococcus aureus</i> ^b	29213	0,015-0,06	SO
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^c	49619	0,03-0,12	SO

<i>Escherichia coli</i> ^b	25922	0,06-0,25	26-32
<i>Haemophilus influenzae</i> ^c	49766	0,25-1	SO
<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	SO
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ^d	29741	0,125-0,5	SO
<i>Eubacterium lentum</i> ^d	43055	0,125-0,5	SO
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ^e	700603	0,03-0,25	SO
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ^e	BAA-1705	4-16	SO
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ^e	BAA-2814	16-64	SO

^a ATCC® est une marque déposée d'American Type Culture Collection.

^b Fait référence au document M100-S24 du CLSI (dilution en bouillon, tableau 5A; diffusion avec disques, tableau 4A)

^c Fait référence au document M100-S24 du CLSI (dilution en bouillon, tableau 5B; diffusion avec disques, tableau 4B)

^d Fait référence au document M11-A7 du CLSI (dilution en gélose, tableau 5D)

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Pharmacologie chez l'animal

Système nerveux central

Imipénem

L'imipénem administré à des doses de 6, 30 et 150 mg/kg à des souris femelles (5 souris, pour chacune des doses), par voie intrapéritonéale, n'a pas modifié le comportement des animaux ni les résultats de divers tests pharmacologiques visant à mesurer l'activité du système nerveux central (SNC).

Chez des rats mâles (11 rats, pour chacune des doses), l'imipénem administré par voie intraveineuse, à des doses pouvant atteindre 100 mg/kg, n'a eu aucun effet sur l'activité locomotrice spontanée ni au niveau de la plaque neuromusculaire.

Lors de tests d'évitement, aucune manifestation clinique ou comportementale liée à l'activité du SNC n'a été observée lorsque des doses orales cumulatives de 1, 3 et 9 mg/kg d'imipénem étaient administrées à des singes-écureuils, à intervalles de 90 minutes (0, 90 et 180 minutes).

On a étudié les effets de l'imipénem sur l'électrocardiogramme (ECG), sur l'activité spontanée au niveau de l'électroencéphalogramme (EEG) et sur la réaction d'éveil électroencéphalographique de lapins immobilisés par la gallamine. On a enregistré l'ECG et l'EEG durant les 60 minutes qui ont suivi l'administration du médicament. L'administration par voie intraveineuse d'une dose unique de 50 mg/kg d'imipénem (5 animaux) n'a pas altéré l'ECG ni l'EEG. L'administration par

voie intraveineuse d'une dose unique de 200 mg/kg (6 animaux) a élevé de façon significative le voltage minimal requis ($22,9 \pm 9,5 \%$) pour la réaction d'éveil électroencéphalographique à 45 minutes seulement.

Cilastatine sodique

Les effets de la cilastatine sodique, administrée à des souris par voie intrapéritonéale, à des doses de 6, 30 et 150 mg/kg, ont été évalués à l'aide des mêmes tests pharmacologiques ayant servi à mesurer l'activité du SNC après l'administration d'imipénem. À l'exception d'un antagonisme possible avec la neurotensine responsable d'une hypothermie chez 2 des 5 souris qui avaient reçu 30 mg/kg par voie intrapéritonéale, aucun effet n'a été observé.

On n'a pas non plus observé d'effet sur l'activité locomotrice spontanée, ni au niveau de la plaque neuromusculaire chez les rats à qui l'on avait administré, par voie intraveineuse, des doses de cilastatine sodique pouvant atteindre 100 mg/kg.

Chez des singes-écureuils exposés de façon continue au phénomène d'évitement, l'administration de doses orales cumulatives de 5, 10 et 20 mg/kg de cilastatine sodique, à intervalles de 90 minutes (0, 90 et 180 minutes), n'a pas modifié la réaction d'évitement.

Imipénem-cilastatine sodique

Chez la souris consciente, des doses de 25 :25 et 100:100 mg/kg d'imipénem-cilastatine sodique, administrées par voie intraveineuse, n'ont provoqué aucun effet significatif sur les activités du SNC et du système nerveux autonome.

L'activité anticonvulsivante de l'imipénem-cilastatine sodique a été évaluée chez des souris en proie à des convulsions provoquées par des électrochocs, de la strychnine ou du pentétrazol. Aucun effet anticonvulsivant n'a été observé après l'administration intraveineuse de doses pouvant atteindre 100 :100 mg/kg.

Chez le rat, l'administration par voie intraveineuse d'imipénem-cilastatine sodique, à des doses pouvant atteindre 100 :100 mg/kg, n'a eu aucun effet sur l'activité locomotrice spontanée, ni sur l'activité au niveau de la plaque neuromusculaire (cette dernière étant mesurée par la réponse contractile des muscles jumeaux de la jambe à la stimulation électrique du nerf sciatique poplité externe).

Des doses de 50, 100 et 200 mg/kg d'imipénem seul, de cilastatine sodique seule et de leur association (en proportion de 1 :1) ont été administrées par voie intraveineuse à des lapins mâles dans le but d'évaluer leur effet sur l'activité spontanée au niveau de l'électroencéphalogramme (EEG). On a administré de la céfazoline à des doses de 200, 400 ou 1 000 mg/kg comme élément de comparaison. Une dose de 200 mg/kg d'imipénem seul a provoqué une activité convulsivante chez 1 des 11 lapins à l'étude, 27 minutes après l'administration du médicament. L'activité convulsivante a cessé, mais est réapparue à 45 et 61 minutes. On n'a observé aucun changement de l'activité électroencéphalographique spontanée chez les 10 autres animaux ayant reçu 200 mg/kg d'imipénem. La cilastatine n'a pas provoqué de changement au niveau de l'EEG. Une activité convulsivante est survenue chez 2 des 11 lapins

qui avaient reçu des doses de 200 :200 mg/kg d'imipénem-cilastatine sodique (la plus haute dose administrée), 15 à 58 minutes après l'administration du médicament. Des doses de 400 mg/kg de céfazoline ont provoqué une activité convulsivante chez 2 lapins sur 5, 13 à 60 minutes après l'injection. On a observé des perturbations électriques de l'activité électroencéphalographique chez tous les lapins qui avaient reçu des doses de 1 000 mg/kg de céfazoline.

Lors de tests *in vitro* sur des coupes d'hippocampe de rat, le blocage des récepteurs de la GABA par l'imipénem a été comparable à l'activité bloquante de la céfazoline. Le blocage des récepteurs de la GABA par l'imipénem-cilastatine sodique a été légèrement inférieur à l'activité bloquante de l'imipénem seul. La cilastatine sodique seule a eu un léger effet antagoniste, mais nettement moindre que celui observé avec l'imipénem et les autres bêta-lactamines de référence.

Des études *in vivo* chez le rat ont démontré que l'imipénem provoque des convulsions lors de l'application directe du médicament dans la citerne cérébello-médullaire. L'administration concomitante dans ce même modèle animal de cilastatine sodique et d'imipénem n'a pas révélé de différence quant au risque de convulsions, comparativement à l'administration de l'imipénem seul. Bien que l'introduction directe d'imipénem dans le cerveau du rat puisse avoir un effet convulsivant, aucun signe d'une telle activité n'a été observé chez les rats qui avaient reçu par voie sous-cutanée, une fois par jour pendant 6 mois, des doses d'imipénem seul pouvant atteindre 180 mg/kg/jour, ou des doses d'imipénem-cilastatine sodique pouvant atteindre 320 :320 mg/kg/jour. De plus, on n'a observé aucun signe d'activité convulsivante chez des singes rhésus qui avaient reçu, par voie intraveineuse, une fois par jour pendant 5 semaines, des doses d'imipénem seul pouvant atteindre 180 mg/kg/jour, ou par voie sous-cutanée, des doses d'imipénem-cilastatine sodique pouvant atteindre 180 :180 mg/kg/jour, une fois par jour pendant 6 mois.

On a évalué chez des lapins mâles l'effet de l'imipénem seul, de la cilastatine sodique seule et de l'imipénem-cilastatine sodique (dans une proportion de 1:1), sur la réaction d'éveil électroencéphalographique, à des doses de 50 et 100 mg/kg administrées par voie intraveineuse. L'imipénem seul, à des doses de 200 mg/kg, a élevé le voltage minimal requis d'environ 23 %, 45 minutes après l'administration du médicament. La cilastatine sodique, à des doses de 50 mg/kg, a provoqué une baisse légère, mais statistiquement significative, du voltage minimal requis pour la réaction d'éveil électroencéphalographique. L'imipénem-cilastatine sodique, à des doses de 200 :200 mg/kg, a produit une légère baisse du voltage minimal requis semblable à celle provoquée par la cilastatine sodique seule. Le diazépam, qui servait de référence dans cette étude, administré à une dose de 5 mg/kg, a élevé le voltage minimal requis de 87 % après 15 minutes et de 70 % après 60 minutes.

Systemes cardiovasculaire et respiratoire

Imipénem

Des doses de 20 mg/kg d'imipénem administrées par voie intrapéritonéale n'ont pas abaissé de façon significative la tension artérielle de rats spontanément hypertendus, bien que l'on ait observé une légère hausse transitoire (11 %) de la tension artérielle moyenne deux heures après le traitement.

Dans des groupes de 3 chiens anesthésiés au pentobarbital sodique, des doses de 25 mg/kg et de 100 mg/kg d'imipénem administrées par voie intraveineuse n'ont eu aucun effet sur la fréquence cardiaque, la tension artérielle, la fréquence respiratoire ou l'ECG. Chez un chien qui avait reçu une dose de 100 mg/kg, on a constaté une augmentation de la fréquence cardiaque d'environ 25 battements/min (21 %) et une augmentation de la pression systolique d'environ 16 mmHg (12 %). Dans des études portant sur la respiration de chiens anesthésiés au thiopental, des doses de 2,5 et de 10 mg/kg d'imipénem administrées par voie intraveineuse n'ont eu aucun effet sur les paramètres respiratoires évalués : résistance totale du poumon, compliance pulmonaire dynamique, volume courant et fréquence respiratoire.

Cilastatine sodique

On n'a observé aucun changement important de la pression sanguine de base ou de la fréquence cardiaque chez des rats ou des chiens spontanément hypertendus à qui l'on avait administré par voie intraveineuse 10 mg/kg de cilastatine sodique.

Chez des chiens anesthésiés au pentobarbital sodique, l'administration par voie intraveineuse de cilastatine sodique, à des doses pouvant atteindre 100 mg/kg, n'a pas modifié la tension artérielle, la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire et l'ECG.

Imipénem-cilastatine sodique

L'imipénem-cilastatine sodique, administré par voie intraveineuse, à des doses de 25 :25 et de 100 :100 mg/kg, a inhibé de façon significative ($p < 0,05$) les réflexes sino-carotidiens (dans des proportions respectives de 24,5 % et de 36 %) des chiens anesthésiés au pentobarbital sodique.

D'autres études ont démontré que l'administration par voie intraveineuse d'une dose de 100 :100 mg/kg d'imipénem-cilastatine sodique, à des chiens anesthésiés au pentobarbital sodique, entraînait une baisse de la tension artérielle moyenne (7 à 13 mmHg), 4 à 15 minutes après le début de la perfusion du médicament, sans modification significative des fréquences cardiaque et respiratoire. Cette situation pourrait être reliée à l'inhibition des réflexes sino-carotidiens observée dans l'étude précédente. L'imipénem-cilastatine sodique administré par voie intraveineuse à une dose de 25 :25 mg/kg n'a pas affecté ces paramètres.

Autres systèmes

Imipénem

Chez des souris mâles (8 souris par dose), l'imipénem administré par voie sous-cutanée à des doses variant entre 2,5 et 20 mg/kg, ou par voie intraveineuse à des doses de 25 et de 100 mg/kg, n'a pas affecté la motilité intestinale.

On n'a observé aucune activité diurétique chez des rats qui avaient reçu, par voie intrapéritonéale, des doses d'imipénem pouvant atteindre 10 mg/kg, ou chez des chiens qui avaient reçu, par voie intraveineuse, des doses de 5 mg/kg.

Chez 7 chiens femelles, la sécrétion gastrique provoquée par le tétrapeptide terminal de la gastrine a entraîné, pour la cueillette s'échelonnant entre 0 et 30 minutes, une sécrétion acide

totale significativement réduite (59 %, $p < 0,05$) après l'administration par voie orale d'une dose de 20 mg/kg d'imipénem. On a expliqué cette réduction par une diminution du volume de sécrétion. La sécrétion acide totale et le volume de sécrétion recueillis entre 0 et 90 minutes n'ont pas différé de façon significative ($p > 0,05$) des résultats obtenus lors d'une épreuve au placebo chez les mêmes animaux. L'imipénem n'a pas modifié la concentration acide. Chez les chiens, des doses orales de 10 ou de 20 mg/kg d'imipénem n'ont pas affecté la sécrétion acide basale.

Cilastatine sodique

Chez des rats à qui l'on avait ligaturé le pylore, l'administration par voie intraveineuse de cilastatine sodique (25 et 100 mg/kg) n'a pas modifié la sécrétion acide basale, le débit chlorhydrique, le pH et la sécrétion pepsique.

L'administration par voie intraveineuse de cilastatine sodique (25 et 100 mg/kg) à des souris mâles n'a pas affecté la motilité intestinale.

L'administration par voie intraveineuse de cilastatine sodique (10 mg/kg) n'a pas modifié de façon marquée l'excrétion urinaire du Na^+ , du K^+ ou du Ca^{++} chez des chiens beagle.

L'administration par voie intraveineuse de cilastatine sodique (10 mg/kg) à des chiens femelles n'a pas provoqué de changements significatifs au niveau de la réponse au tétrapeptide terminal de la gastrine. La sécrétion acide basale a été réduite, mais de façon non significative.

Imipénem-cilastatine sodique

Des doses de 25 :25 et de 100 :100 mg/kg d'imipénem-cilastatine sodique, administrées par voie intraveineuse à des rats à qui l'on avait ligaturé le pylore, n'ont pas affecté la sécrétion acide basale. Des doses de 25 :25 et de 100 :100 mg/kg d'imipénem-cilastatine sodique administrées par voie intraveineuse à des souris n'ont pas affecté la motilité intestinale.

Toxicité aiguë

	DL₅₀	
	Rat	Souris
Imipénem IV	> 2000 mg/kg	≅ 1500 mg/kg
Cilastatine sodique IV	≅ 5000 mg/kg	≅ 8709 mg/kg
Imipénem-cilastatine sodique IV	≅ 1000 mg/kg	≅ 1100 mg/kg

Toxicité subaiguë et chronique

Imipénem : Le tableau 20 présente les principales études ayant servi à mesurer la toxicité, subaiguë et chronique, du produit.

Les études menées chez les animaux ont démontré que la toxicité de l'imipénem seul se limitait

au rein. Une néphrotoxicité (caractérisée par une nécrose du tube contourné proximal) 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 que le singe à l'effet néphrotoxique de l'imipénem. On n'a observé aucune réaction défavorable après l'administration, durant 6 mois, d'imipénem à des rats (25 mâles et 25 femelles par dose) recevant des doses pouvant atteindre 180 mg/kg/jour ou à des singes (5 mâles et 5 femelles par dose) recevant des doses pouvant atteindre 120 mg/kg/jour.

Tableau 20 : Principales études évaluant la toxicité subaiguë et chronique d'imipénem-cilastatine sodique¹

Durée	Espèces, nombre/sexe/groupe	Posologie (mg/kg/jour)	Posologie sans réaction défavorable (mg/kg/jour)	Principales réactions défavorables
Études avec l'imipenem seul				
5 semaines, IV	Rat, 15	20, 60, 180	180	Aucune réaction défavorable observée.
5 semaines, IV	Singe, 3 M, 3 F	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, IV (avec une autopsie à 3 mois)	Rat, 25 (10 pour 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, IV, SC, (avec une autopsie à 3 mois)	Singe, 5 (2 pour autopsie)	30, 60, IV 120 SC	120	Aucune réaction défavorable généralisée n'a été observée
Études avec la cilastatine seul				
5 semaines, IV	Rat, 15	20, 100, 500	500	Aucune réaction défavorable observée
5 semaines, SC	Rat, 15	500, 1250, 3125	500	Vacuolisation tubulaire rénale aux doses de 1250 et 3125
5 semaines, IV	Singe, 3	20, 100, 500	500	Aucune réaction défavorable reliée au médicament
14 semaines, IV	Rat, 15	20, 100, 500	500	Aucun changement relié au traitement
Études avec l'imipenem et la cilastatine sodique administrés conjointement				
5 semaines, IV, SC	Rat, 15	20:20, 80:80, IV 320:320 SC	320:320	Aucune réaction défavorable reliée au médicament

Durée	Espèces, nombre/sexe/groupe	Posologie (mg/kg/jour)	Posologie sans réaction défavorable (mg/kg/jour)	Principales réactions défavorables
5 semaines, IV, SC	Singe, 3	20:20, 60:60, IV 180:180 SC	180:180	Aucun changement relié au traitement
14 semaines, IV, SC	Rat, 15	20:20, 80:80, 320:320	320:320	Aucun changement relié au traitement
14 semaines, SC	Singe, nourrisson, 3	20:20, 60:60, 180:180	180:180	Aucune réaction défavorable reliée au médicament
10 semaines, SC	Singe nouveau-né, 5 Mâles, 3 Femelles	180:180	180:180	Aucune réaction défavorable reliée au médicament
6 mois, IV, SC	Rat, 30	20:20, 80:80, IV 320:320 SC	320:320	Aucune réaction défavorable observée
6 mois, IV, SC	Singe, 4	20:20, 60:60, IV 180:180 SC	180:180	Aucune réaction défavorable observée

¹Bien que plusieurs autres études aient été menées sur le sujet, cette liste présente les principales études qui ont servi à évaluer l'innocuité de ce médicament

Cilastatine sodique : On n'a observé aucune réaction défavorable après l'administration, par voie intraveineuse, de cilastatine sodique à des rats (15 mâles et 15 femelles par dose) recevant durant 14 semaines des doses pouvant atteindre 500 mg/kg, ou à des singes (3 mâles et 3 femelles par dose) recevant durant 5 semaines des doses pouvant atteindre 500 mg/kg. On a observé une très légère ou une légère dégénérescence du tube contourné proximal après l'administration, par voie sous-cutanée, de cilastatine sodique à des rats (15 mâles et 15 femelles par dose) recevant des doses de 1 250 ou de 3 125 mg/kg/jour. Après 5 semaines de traitement à ces posologies, on n'a observé aucune nécrose tubulaire, ni aucun changement dans les autres tissus. La fonction rénale est demeurée normale.

Imipénem-cilastatine sodique : L'administration concomitante de cilastatine sodique et d'imipénem dans la proportion de 1:1 a permis d'éviter les effets néphrotoxiques de l'imipénem chez le lapin et le singe, même avec des doses de 360 mg/kg/jour et de 180 mg/kg/jour, respectivement. À ces posologies, on observe de la néphrotoxicité lorsque l'imipénem est administré sans cilastatine. Cet effet protecteur de la cilastatine a été observé chez les singes à qui l'on avait administré conjointement, durant 6 mois, de l'imipénem et de la cilastatine. Des études sur les lapins ont démontré que la cilastatine sodique prévient les effets néphrotoxiques de l'imipénem en bloquant son entrée dans les cellules tubulaires; cette action est apparemment distincte de l'inhibition obtenue à la suite de l'administration de déshydropeptidase-I.

Génotoxicité : Aucun signe de génotoxicité d'origine médicamenteuse n'a été observé lors des tests effectués avec l'imipénem ou la cilastatine sodique. La liste de ces tests figure au tableau 21.

Tableau 21 : Principales études évaluant la génotoxicité d'imipénem-cilastatine sodique

Genre d'études	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 seul			
Effets mutagènes	Mutagenèse microbienne (<i>S. typhimurium</i>)	Avec et sans S-9** : 30, 100, 300, 1000, 2000 mcg/boîte de Petri	Aucune réaction
Études avec l'imipénem et la cilastatine sodique administrés conjointement			
Effets mutagènes	Cellules V-79	Avec S-9 : 1, 3, 4, 5, 7, 9, 11 mM Sans S-9 : 3, 5, 10, 15 mM	Aucun signe d'activité mutagène
Effets mutagènes	Synthèse spontanée de l'ADN, hépatocytes de rat	Concentration finale de 3, 10, 14, 22 mM dans le milieu de culture	Aucune augmentation dans les noyaux marqués
Effets mutagènes	Cytogénétiques <i>in vivo</i> , moelle osseuse de souris	59, 197, 590 mg/kg	Aucune aberration chromosomique n'a été remarquée
Effets mutagènes	Cytogénétiques <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 chromosomes sœurs; l'étude a été reprise et des tests d'échanges <i>in vitro</i> et <i>in vitro</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, 1,1 mM Sans S-9 : 21,2, 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 pour la reproduction et le développement : Le tableau 22 dresse la liste des principales études ayant servi à mesurer l'effet de l'imipénem et de la cilastatine sodique, administrés seuls ou conjointement, sur la reproduction et le développement fœtal.

Fertilité

On a évalué l'effet de l'imipénem-cilastatine sodique sur la fertilité de rats mâles et femelles à qui l'on avait administré des doses d'imipénem-cilastatine sodique pouvant atteindre 320 :320 mg/kg/jour. Les mâles avaient reçu le médicament pendant les 12 semaines précédant la

période d'accouplement et jusqu'à la fin de celle-ci. Les femelles avaient reçu le médicament pendant les 15 jours précédant la période d'accouplement, durant celle-ci et jusqu'au 19e jour de la gestation.

Le seul effet de l'imipénem-cilastatine sodique observé dans ces études a été une très légère toxicité, bien que statistiquement significative, sur l'embryon et le fœtus, qui s'est traduite par une augmentation du taux de résorption dans les groupes qui avaient reçu 80 :80 et 320 :320 mg/kg/jour, et par une diminution du nombre de fœtus vivants par femelle gravide chez ceux qui avaient reçu 20:20 et 80:80 mg/kg/jour. Aucune diminution dans le nombre de fœtus vivants par femelle gravide n'a été observée à la posologie la plus élevée, et le nombre de rats vivants par femelle gravide, le premier jour du post-partum, était comparable à celui du groupe témoin à toutes les posologies. La fréquence d'ossification incomplète des sternèbres a augmenté légèrement dans le groupe qui avait reçu 320 :320 mg/kg/jour, comparativement au groupe témoin. Bien que ces effets soient à peine perceptibles et de faible amplitude, ils laissent supposer que, chez le rat, l'imipénem-cilastatine sodique aurait, à doses élevées, un léger effet embryotoxique.

Tableau 22 : Principales études évaluant la toxicité d'imipénem-cilastatine sodique sur la reproduction¹

Genre d'études	Espèces, nombre/sexe/groupe	Posologie (mg/kg/jour)	Principaux effets
Études avec l'imipenem seul			
Effets tératogènes, IV.	Rat, 23	100, 300, 900	Aucun signe de malformations fœtales; aucun effet sur la croissance et le comportement après la naissance
Effets tératogènes, IV	Lapin, 20	10, 30, 60	Aucun effet tératogène
Études avec la cilastatine sodique seule			
Effets tératogènes, IV / SC	Rat, 25	40, 200, 1000	Aucun effet tératogène
Effets tératogènes, IV / SC	Lapin, 10	30, 100, 300	Aucun effet tératogène
Études avec l'imipenem et la cilastatine sodique administrés conjointement			
Fertilité, IV / SC (sans examen après sevrage)	Rat, 15 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, IV	Souris, 25	20:20, 80:80, 320:320	Aucun effet tératogène
Effets tératogènes, IV/ SC (avec examen post-natal)	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, IV / SC	Rat, 20	20:20, 80:80, 320:320	Aucun effet défavorable observé
Effets tératogènes, IV / SC	Macaque, 11 (IV), 14 (SC)	IV : 40:40 SC : 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
Effets tératogènes, perfusion	Macaque, 45 (total)	100:100	Administration quotidienne en perfusion, à raison de 3 mg/mL, pendant des périodes de 10 jours (jours 21 à 30, 31 à 40 et 41 à 50) Aucune relation apparente entre la toxicité provoquée par le médicament (vomissements) et l'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 d'imipénem-cilastatine sodique.

Tératologie

Aucun signe d'effet tératogène n'a été observé chez des rats ou des lapins qui avaient reçu de l'imipénem et de la cilastatine sodique, administrés seuls ou conjointement. Chez le rat, l'imipénem seul a été administré à des posologies pouvant atteindre 900 mg/kg/jour, la cilastatine sodique seule, à des posologies pouvant atteindre 1 000 mg/kg/jour et l'association d'imipénem et de cilastatine sodique, à des posologies pouvant atteindre 320 :320 mg/kg/jour.

L'intolérance caractéristique des lapins aux céphalosporines s'est manifestée au cours d'une étude où l'on avait administré, à des animaux de cette espèce, de l'imipénem seul à une posologie pouvant atteindre 60 mg/kg/jour. On a constaté des signes de toxicité chez la mère, le fœtus et l'embryon à cette posologie. Les effets toxiques observés sur le fœtus et l'embryon seraient dus à la toxicité excessive chez la mère observée au cours de ces études. Même en présence de ces effets toxiques, aucun effet tératogène n'a été observé. L'administration de cilastatine sodique seule à des lapins, à des doses pouvant atteindre 300 mg/kg/jour, n'a pas non plus entraîné d'effet tératogène.

Singes : Lors d'une étude de détermination des doses, on a administré chaque jour, durant 30 jours, de l'imipénem-cilastatine sodique, par injection intraveineuse rapide, à des macaques femelles non gravides à raison de 20 :20, 60:60 et 120:120 mg/kg/jour (4 femelles par groupe) dans le but d'établir les régimes posologiques pour les études subséquentes. Un autre groupe de 4 femelles non gravides a reçu également, durant 30 jours, 180 :180 mg/kg/jour de médicament par voie sous-cutanée alors qu'un groupe témoin de 4 singes recevait par voie intraveineuse du chlorure de sodium à 0,9 %. Dans les groupes qui avaient reçu 60 :60 et 120:120 mg/kg/jour, des vomissements et de la diarrhée sont survenus chez quelques singes une ou deux fois durant le traitement. Trois animaux qui avaient reçu par voie sous-cutanée

180 :180 mg/kg/jour de médicament ont présenté des diarrhées épisodiques durant le traitement.

Lors d'une étude, des macaques gravides ont reçu, par injection intraveineuse rapide, des doses de 40 :40 mg/kg/jour et, par injection sous-cutanée, des doses de 160 :160 mg/kg/jour, du 20e au 50e jour de la gestation (11 et 14 singes par groupe, respectivement). Un groupe témoin de 14 guenons gravides ont reçu, par voie intraveineuse, un soluté de chlorure de sodium à 0,9 %. Les deux régimes posologiques d'imipénem-cilastatine sodique se sont révélés toxiques pour la mère et ont entraîné des décès, une diminution de l'appétit, une perte de poids, de la diarrhée et des vomissements. Dans ces deux groupes, 7 guenons sur 11 et 5 guenons sur 14 ont respectivement perdu leur embryon. On considère ces résultats comme une preuve évidente de la toxicité de ces régimes posologiques pour la mère. Il n'y a eu aucun signe d'effet tératogène chez les fœtus survivants.

Dans une étude visant à déterminer la distribution et le métabolisme de l'imipénem-cilastatine sodique chez des macaques, gravides et non gravides (4 ou 5 guenons par groupe), on a administré chaque jour durant 10 jours, 100 :100 mg/kg de médicament en injection intraveineuse rapide, la première et la dernière dose contenant de l'imipénem radioactif. Les résultats obtenus laissent croire que le métabolisme ou la distribution ne sont pas la cause directe de la sensibilité accrue des guenons gravides à la toxicité produite par l'imipénem-cilastatine sodique.

Lors d'une étude sur des macaques, on a administré de l'imipénem-cilastatine sodique (100 :100 mg/kg/jour) en perfusion lente, à des groupes de 10 guenons gravides, durant 3 périodes consécutives de 10 jours (jours 21 à 30, 31 à 40 et 41 à 50). On a administré l'excipient, de la même façon, à trois groupes de 5 guenons gravides. La gravidité a été confirmée par des tests de gonadotrophine chorionique de macaque et la poursuite de la gestation a été vérifiée par des échographies périodiques. Avant la parturition, les fœtus ont été extraits par césarienne et examinés pour déceler toute malformation. Malgré l'absence de malformations externes, viscérales et squelettiques des fœtus, on a constaté une augmentation dans la fréquence des mortalités embryonnaires et fœtales chez les guenons qui avaient reçu le médicament (7 sur 30, 23 %), comparativement aux groupes témoins (0 sur 15, 0 %). Chez 4 des 7 guenons qui ont perdu leurs embryons ou leurs fœtus, des signes de toxicité avaient été observés chez la mère (vomissements ou nausées, ou les deux, pendant ou après le traitement).

Gestation et développement post-natal

L'effet de l'imipénem-cilastatine sodique durant la gestation et la période post-natale a été étudié chez des rates ayant reçu des doses pouvant atteindre 320 :320 mg/kg/jour. L'imipénem-cilastatine sodique n'a pas influencé la croissance ou la survie de la descendance.

17 MONOGRAPHIE DE SUPPORT

Merck Frosst Canada LTD., PRIMAXIN® (Imipénem-cilastatine sodique pour injection, USP).
Monographie. Numéro de la demande : 253551. Date de révision : le 12 décembre, 2021.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

Pr **IMIPÉNEM ET CILASTATINE POUR INJECTION USP**

imipénem-cilastatine sodique pour injection

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Imipénem et cilastatine pour injection USP** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet **d'Imipénem et cilastatine pour injection USP**.

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 Imipénem et cilastatine pour injection USP et pourraient également survenir avec Imipénem et cilastatine pour injection USP.**
- **Avant de commencer le traitement avec Imipénem et cilastatine pour injection USP, 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 Imipénem et cilastatine pour injection USP. Voir le tableau ci-dessous intitulé Effets secondaires graves et mesures à prendre.**

▪ **Pour quoi Imipénem et cilastatine pour injection USP est-il utilisé ?**

Votre médecin vous a prescrit Imipénem et cilastatine pour injection USP 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 Imipénem et cilastatine pour injection USP 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, Imipénem et cilastatine pour injection USP doit être pris exactement comme prescrit. L'utilisation inappropriée ou excessive d'Imipénem et cilastatine pour injection USP pourrait entraîner la prolifération de bactéries (dites résistantes) qui ne pourront pas être éliminées par Imipénem et cilastatine pour injection USP. Cela signifie que tout traitement ultérieur avec Imipénem et cilastatine pour injection USP risque d'être inefficace pour vous.

Comment Imipénem et cilastatine pour injection USP agit-il ?

Imipénem et cilastatine pour injection USP est un antibiotique. Il est utilisé pour détruire une grande variété de bactéries qui causent des infections.

Quels sont les ingrédients d'Imipénem et cilastatine pour injection USP ?

Ingrédients médicinaux : imipénem et cilastatine sodique.

Ingrédient non médicinal : bicarbonate de sodium.

Imipénem et cilastatine pour injection USP est disponible sous les formes posologiques suivantes :

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

Imipénem et cilastatine pour injection USP est disponible en boîtes de 10 fioles

Le bouchon de la fiole ne contient aucun caoutchouc naturel sec.

Ne prenez pas Imipénem et cilastatine pour injection USP si vous :

- êtes allergique à l'un ou l'autre de ses ingrédients (voir **Quels sont les ingrédients dans d'Imipénem et cilastatine pour injection USP ?**)
- **Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Imipénem et cilastatine pour injection USP, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**
 - 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

Grossesse

Imipénem et cilastatine pour injection USP 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 USP 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 Imipénem et cilastatine pour injection USP ne doivent pas allaiter. Si vous avez l'intention d'allaiter votre enfant, informez-en votre médecin.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Imipénem et cilastatine pour injection USP :

- 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 Imipénem et cilastatine pour injection USP en association avec ces médicaments.

Comment prendre Imipénem et cilastatine pour injection USP :

- Imipénem et cilastatine pour injection USP est administré par injection dans une veine (injection intraveineuse). Imipénem et cilastatine pour injection USP ne doit pas être pris par voie orale.

Dose habituelle :

Imipénem et cilastatine pour injection USP 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, de la gravité de votre infection et de la santé globale de vos reins.

Il est très important que vous poursuiviez votre traitement avec Imipénem et cilastatine pour injection USP pendant toute la durée prescrite par votre médecin.

Votre médecin vous avisera lorsque vous pourrez cesser votre traitement avec Imipénem et cilastatine pour injection USP.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'Imipénem et cilastatine pour injection USP, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service

des urgences d'un hôpital ou votre 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 d'Imipénem et cilastatine pour injection USP communiquez immédiatement avec votre médecin ou un autre professionnel de la santé.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Imipénem et cilastatine pour injection USP ?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous ou votre enfant pourriez ressentir lorsque vous prenez Imipénem et cilastatine pour injection USP. Si vous ou votre enfant ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Effets secondaires courants d'Imipénem et cilastatine pour injection USP :

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

Effets secondaires peu courants d'Imipénem et cilastatine pour injection USP :

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Enfants			
COURANT			
diarrhée		✓	
Adultes			
PEU COURANT			

convulsions			✓
colite à <i>Clostridium</i> (inflammation du colon causée par des bactéries du genre <i>Clostridium</i>)			✓
Adultes ou enfants			
PEU COURANT			
Reaction 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			✓
INCONNU			
<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 			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

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 courriel, ou par télécopieur ; ou
Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

Entreposage :

Conserver la poudre sèche à la température ambiante, entre 15 et 30 °C.

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

Garder Imipénem et cilastatine pour injection USP hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet d'Imipénem et cilastatine pour injection USP :

Communiquer avec votre professionnel de la santé.

Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<https://www.sandoz.ca/fr>), ou en téléphonant le 1-800-361-3062.

Le présent dépliant a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 26 juillet, 2022.