

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

URGENIX, poudre pour solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient :

Imipénem anhydre.....	500 mg
Sous forme d'imipénem monohydraté.....	530,10 mg
Cilastatine.....	500 mg
Sous forme de cilastatine sodique.....	530,70 mg

Pour un flacon

Excipient à effet notoire : sodium (37,6 mg par dose de 500 mg).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour perfusion.

3. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

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

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

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

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Les recommandations posologiques d'URGENIX correspondent à la quantité d'imipénem/cilastatine à administrer.

La dose quotidienne d'URGENIX doit tenir compte du type d'infection et être administrée en doses divisées égales en fonction du degré de sensibilité du/des pathogène(s), et de la fonction rénale du patient (voir aussi rubriques 4.4 et 5.1).

Adultes et adolescents

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

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

Pour les infections suspectées ou documentées à des espèces bactériennes moins sensibles (telles que *Pseudomonas aeruginosa*), de même que pour les infections très sévères (par ex. survenant chez les patients neutropéniques fébriles), il est recommandé de traiter par : 1000 mg/1 000 mg administrés toutes les 6 heures.

Il est nécessaire de réduire la dose lorsque la clairance de la créatinine est < 90 mL/min (voir tableau 1).

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

Insuffisance rénale

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

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

Tableau 1 :

Clairance de la créatinine (mL/min)	Si DOSE QUOTIDIENNE TOTALE		
	de 2 000 mg/jour	de 3 000 mg/jour	de 4 000 mg/jour
≥ 90 (normale)	500 toutes les 6 heures	1 000 toutes les 8 heures	1 000 toutes les 6 heures
Réduction de la dose (mg) chez les patients présentant une insuffisance rénale			
$< 90 - \geq 60$	400 toutes les 6 heures	500 toutes les 6 heures	750 toutes les 8 heures
$< 60 - \geq 30$	300 toutes les 6 heures	500 toutes les 8 heures	500 toutes les 6 heures
$< 30 - \geq 15$	200 toutes les 6 heures	500 toutes les 12 heures	500 toutes les 12 heures

Patients dont la clairance de la créatinine est < 15 mL/min

URGENIX ne doit pas être administré chez ces patients sauf si une hémodialyse est instaurée dans les 48 heures.

Patients sous hémodialyse

Pour le traitement des patients sous dialyse dont la clairance de la créatinine est < 15 mL/min, les recommandations posologiques correspondent à celles des patients dont la clairance de la créatinine est de 15 à 29 mL/min (voir tableau 1).

L'imipénem et la cilastatine sont éliminés de la circulation durant l'hémodialyse. URGENIX doit être administré au patient après l'hémodialyse puis à intervalles de 12 heures à compter de la fin de la séance d'hémodialyse. Les patients dialysés, en particulier ceux qui présentent des antécédents de troubles du système nerveux central (SNC), doivent être surveillés étroitement ; chez les patients sous hémodialyse, URGENIX ne doit être utilisé que lorsque le bénéfice est supérieur au risque potentiel de convulsions (voir rubrique 4.4).

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

Insuffisance hépatique

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

Patients âgés

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

Population pédiatrique ≥ 1 an

Chez les enfants âgés de ≥ 1 an, la dose recommandée est de 15/15 ou 25/25 mg/kg/dose administrés toutes les 6 heures.

Pour les infections suspectées ou documentées à des espèces bactériennes moins sensibles (telles que *Pseudomonas aeruginosa*), de même que pour les infections très sévères (par ex. survenant chez les patients neutropéniques fébriles), il est recommandé de traiter par 25/25 mg/kg administrés toutes les 6 heures.

Population pédiatrique < 1 an

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

Population pédiatrique avec insuffisance rénale

Les données cliniques sont insuffisantes pour recommander une posologie chez les enfants insuffisants rénaux (créatinine sérique > 2 mg/dL). Voir rubrique 4.4.

Mode d'administration

URGENIX doit être reconstitué puis dilué avant l'administration (voir rubriques 6.2, 6.3 et 6.6). Chaque dose ≤ 500 mg/500 mg doit être administrée en perfusion intraveineuse de 20 à 30 minutes. Chaque dose > 500 mg/500 mg doit être administrée en perfusion intraveineuse de 40 à 60 minutes. La vitesse de perfusion peut être ralentie en cas de nausées pendant la perfusion.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hypersensibilité à tout autre antibiotique de la classe des carbapénèmes.
- Hypersensibilité sévère (par ex. réaction anaphylactique, réaction cutanée sévère) à tout autre type d'antibiotique de la famille des bêta-lactamines (par ex. pénicillines ou céphalosporines).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Générales

Le choix de l'imipénem/cilastatine pour traiter un patient donné doit prendre en compte la pertinence d'utiliser un antibiotique de la classe des carbapénèmes en fonction de critères comme la sévérité de l'infection, la prévalence de la résistance à d'autres antibiotiques appropriés et le risque de sélectionner des bactéries résistantes aux carbapénèmes.

Hypersensibilité

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

Fonction hépatique

La fonction hépatique doit être étroitement surveillée pendant le traitement par l'imipénem/cilastatine en raison du risque de toxicité hépatique (tel qu'une augmentation des transaminases, insuffisance hépatique ou hépatite fulminante).

Utilisation chez les patients présentant une maladie hépatique : les patients ayant des troubles hépatiques préexistants doivent faire l'objet d'une surveillance de la fonction hépatique pendant le traitement par l'imipénem/cilastatine. Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie (voir rubrique 4.2).

Hématologie

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

Spectre antibactérien

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

documenté et connu pour être sensible ou lorsqu'il existe une très forte probabilité que le traitement soit adapté au(x) pathogène(s) le(s) plus probable(s). L'utilisation concomitante d'un traitement anti-SARM approprié peut être indiquée lorsqu'une infection à SARM est suspectée ou documentée dans les indications approuvées. L'utilisation concomitante d'un aminoside peut être indiquée lorsqu'une infection à *Pseudomonas aeruginosa* est suspectée ou documentée dans les indications approuvées (voir rubrique 4.1).

Interaction avec l'acide valproïque

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

Clostridioides difficile

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

Méningite

URGENIX est déconseillé dans le traitement des méningites.

Insuffisance rénale

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

Système Nerveux Central

Des effets indésirables sur le SNC tels qu'activité myoclonique, états confusionnels ou convulsions ont été rapportés, en particulier en cas d'administration de doses supérieures aux doses recommandées basées sur la fonction rénale et le poids corporel. Ces cas ont été rapportés plus fréquemment chez les patients présentant des troubles du SNC (par ex. lésions cérébrales ou antécédents de convulsions) et/ou une altération de la fonction rénale chez qui une accumulation des molécules administrées peut survenir. Un respect strict des schémas posologiques recommandés s'impose donc notamment chez ces patients (voir rubrique 4.2). Le traitement anti-épileptique doit être poursuivi chez les patients présentant des troubles convulsifs connus.

Une attention particulière doit être portée aux symptômes neurologiques ou aux convulsions chez les enfants ayant des facteurs de risque connus de convulsions ou sous traitement concomitant par des médicaments connus pour abaisser le seuil épileptogène. En cas d'apparition de tremblement focal, de myoclonies ou de convulsions, une évaluation neurologique des patients doit être réalisée et un traitement antiépileptique doit être mis en

place s'il n'a pas été déjà instauré. Si les symptômes sur le SNC persistent, il convient de diminuer la dose d'URGENIX ou d'arrêter URGENIX.

URGENIX ne doit pas être administré chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 mL/min, sauf si une hémodialyse est instaurée dans les 48 heures. Chez les patients sous hémodialyse, URGENIX ne doit être utilisé que lorsque le bénéfice est supérieur au risque potentiel de convulsions (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

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

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

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

Des diminutions des concentrations d'acide valproïque, pouvant chuter en dessous du seuil thérapeutique, ont été rapportées lorsque l'acide valproïque a été co-administré avec des carbapénèmes. Cette diminution de la concentration d'acide valproïque peut exposer à un risque de survenue de convulsions ; par conséquent l'administration concomitante d'imipénem et d'acide valproïque/valproate de sodium est déconseillée, et un traitement antibiotique ou anti-épileptique alternatif doit être envisagé (voir rubrique 4.4).

Anticoagulants oraux

L'administration simultanée d'antibiotiques avec la warfarine peut augmenter les effets anticoagulants de cette dernière. Une augmentation des effets anticoagulants des anticoagulants administrés par voie orale, incluant la warfarine, a été souvent rapportée chez les patients recevant simultanément des antibiotiques. Le risque peut varier selon l'infection sous-jacente, l'âge et l'état général du patient, ce qui rend la part de l'antibiotique dans l'augmentation de l'INR (International Normalized Ratio) difficile à évaluer. Il est recommandé de contrôler fréquemment l'INR pendant et juste après l'administration simultanée d'un antibiotique et d'un anticoagulant oral.

L'administration concomitante d'imipénem/cilastatine et de probénécide a induit des augmentations minimales des concentrations plasmatiques et de la demi-vie plasmatique de l'imipénem. L'élimination urinaire de l'imipénem actif (non métabolisé) a baissé d'environ 60 % lorsque l'imipénem/cilastatine a été administré avec le probénécide. La co-administration d'imipénem/cilastatine et de probénécide a doublé la concentration plasmatique et de la demi-vie de la cilastatine, mais n'a pas eu d'effet sur l'élimination urinaire de la cilastatine.

Population pédiatrique

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

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

Allaitement

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

Fertilité

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

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

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

4.8. Effets indésirables

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

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

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

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

Classe de système d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Rare	Colite pseudomembraneuse, candidose.
	Très rare	Gastro-entérite.
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Eosinophilie.
	Peu fréquent	Pancytopenie, neutropénie, leucopénie, thrombopénie, thrombocytose.
	Rare	Agranulocytose.
	Très rare	Anémie hémolytique, aplasie médullaire.
Affections du système immunitaire	Rare	Réactions anaphylactiques.
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Troubles psychiques incluant hallucinations et états confusionnels.
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Convulsions, activité myoclonique, étourdissements, somnolence.
	Rare	Encéphalopathie, paresthésies, tremblement focal, dysgueusie.
	Très rare Indéterminée	Aggravation d'une myasthénie grave, céphalées. Agitation, dyskinésie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Rare	Perte d'audition.
	Très rare	Vertiges, acouphènes.
Affections cardiaques	Très rare	Cyanose, tachycardie, palpitations.
Affections vasculaires	Fréquent	Thrombophlébite.
	Peu fréquent	Hypotension.
	Très rare	Bouffées vasomotrices.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très rare	Dyspnée, hyperventilation, douleur pharyngée.
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Diarrhée, vomissements, nausées. Les nausées et/ou vomissements liés au médicament semblent survenir plus fréquemment chez les patients présentant une agranulocytose que chez les patients sans agranulocytose traités par URGENIX.
	Rare	Coloration des dents et/ou de la langue.
Affections hépatobiliaires	Très rare	Colite hémorragique, douleurs abdominales, pyrosis, glossite, hypertrophie des papilles linguales, hypersalivation.
	Rare	Insuffisance hépatique, hépatite.
	Très rare	Hépatite fulminante.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Eruption cutanée (ex. exanthémateux).
	Peu fréquent	Urticaire, prurit.
	Rare	Nécrolyse épidermique toxique, angio-œdème, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, dermatite exfoliative.
	Très rare	Hyperhidrose, modifications de la texture de la peau.

Classe de système d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très rare	Polyarthralgies, dorsalgies.
Affections du rein et des voies urinaires	Rare	Insuffisance rénale aiguë, oligurie/anurie, polyurie, coloration anormale des urines (anodine et ne devant pas être confondue avec une hématurie). Le rôle de l'imipénem/cilastatine dans les modifications de la fonction rénale est difficile à évaluer car les patients présentaient généralement des facteurs prédisposant à une azotémie prérénale ou à une altération de la fonction rénale.
Affections des organes de reproduction et du sein	Très rare	Prurit vulvaire.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent	Fièvre, douleur locale et induration au site d'injection, érythème au site d'injection.
	Très rare	Gêne thoracique, asthénie/faiblesse.
Investigations	Fréquent	Élévation des transaminases sériques, élévation des phosphatases alcalines sériques.
	Peu fréquent	Test de Coombs direct positif, allongement du temps de prothrombine, diminution de l'hémoglobine, élévation de la bilirubinémie, élévation de la créatininémie, élévation de l'urée sanguine.

Population pédiatrique (≥ 3 mois)

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

4.9. Surdosage

Les symptômes de surdosage pouvant survenir sont cohérents avec le profil des effets indésirables ; ils peuvent être à type de crises convulsives, confusion, tremblements, nausées, vomissements, hypotension, bradycardie. Il n'existe pas de données spécifiques sur le traitement d'un surdosage par URGENIX.

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique, carbapénèmes, code ATC : J01DH51.

Mécanisme d'action

URGENIX est une association de deux composants : l'imipénem et la cilastatine sodique dans un rapport de 1/1 (p/p).

L'imipénem (N-formimidoyl-thiénamycine) est un dérivé semi-synthétique de la thiénamycine, le composé mère produit par une bactérie filamenteuse *Streptomyces cattleya*.

L'imipénem exerce une activité bactéricide en inhibant la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne des bactéries à Gram positif et négatif par fixation aux protéines de liaison aux pénicillines (PLP).

La cilastatine sodique est un inhibiteur qui a une action compétitive, réversible et spécifique sur la déhydropeptidase-I, enzyme rénale qui métabolise et inactive l'imipénem. Elle ne possède pas d'activité antibactérienne intrinsèque et n'affecte pas l'activité antibactérienne de l'imipénem.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD)

Comme avec les autres antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, il a été montré que la durée durant laquelle la concentration d'imipénem dépasse la CMI ($T > CMI$) est le paramètre le mieux corrélé à l'efficacité.

Mécanisme de résistance

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

- Diminution de la perméabilité de la membrane externe des bactéries à Gram négatif (en raison d'une diminution de la production des porines).
- L'imipénem peut être éliminé de façon active de la cellule par une pompe à efflux.
- Diminution de l'affinité de l'imipénem pour les PLP.
- L'imipénem est stable à l'hydrolyse par la plupart des bêta-lactamases, incluant les pénicillinases et les céphalosporinases produites par les bactéries à Gram positif et à Gram négatif, à l'exception des bêta-lactamases relativement rares qui hydrolysent les carbapénèmes. Les espèces résistantes à d'autres carbapénèmes présentent généralement une co-résistance à l'imipénem. Il n'existe pas de résistance croisée au niveau de la cible entre l'imipénem et les antibiotiques de la famille des quinolones, les aminosides, les macrolides et les tétracyclines.

Concentrations critiques

Selon l'EUCAST, les CMI critiques de l'imipénème sont les suivantes (v 10.0, valide à compter du 01-01-2020) :

Groupe de micro-organisme	Concentrations minimales inhibitrices (mg/L)	
	Sensible ≤	Résistant >
<i>Enterobacterales</i>	2	4
<i>Enterobacterales</i> ¹ (<i>Morganella morganii</i> , <i>Proteus sp.</i> et <i>Providencia sp.</i>)	0,001	4
<i>Pseudomonas sp.</i>	0,001	4
<i>Acinetobacter sp.</i>	2	4
<i>Staphylococcus sp.</i>	Déduite de la sensibilité à la céfoxitine	
<i>Enterococcus sp.</i>	0,001	4
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	Déduite de la sensibilité à pénicilline	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	2
<i>Streptocoques du groupe viridans</i>	2	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	2
<i>Moraxalla catarrhalis</i> ²	2	2
Anaérobies à Gram positif sauf <i>Clostridioides difficile</i>	2	4
Anaérobies à Gram-négatif	2	4
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	2	2
Concentrations critiques non liées à l'espèce ³	2	4

1. L'activité intrinsèquement faible de l'imipénème contre *Morganella morganii*, *Proteus sp.* et *Providencia sp.* nécessite une exposition élevée à l'imipénème
2. Les isolats non sensibles sont rares et n'ont pas encore été décrits. L'identification et le résultat de test de sensibilité antimicrobienne de ces isolats doivent être confirmés et l'isolat doit être envoyé à un laboratoire de référence.
3. Les concentrations critiques non spécifiques d'espèce ont été déterminées principalement sur la base des données PK/PD et sont indépendantes de la distribution des CMI spécifiques d'espèces. Elles s'appliquent uniquement aux espèces non mentionnées dans le résumé des concentrations critiques spécifiques d'espèces ou dans les notes de bas de page.

Sensibilité

La prévalence de la résistance acquise peut varier selon la géographie et le temps pour certaines espèces et l'information locale sur la résistance est souhaitable, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, un avis d'expert doit être demandé lorsque la prévalence locale de la résistance est telle que l'intérêt du médicament dans au moins certains types d'infections est discutable.

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

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

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Imipénem

Absorption

Après une perfusion intraveineuse d'imipénem/cilastatine durant 20 minutes chez des volontaires sains, les concentrations plasmatiques maximales d'imipénem ont été de 12 à 20 µg/mL pour la dose 250 mg/250 mg, de 21 à 58 µg/mL pour la dose 500 mg/500 mg et de 41 à 83 µg/mL pour la dose 1 000 mg/1 000 mg. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes ont été respectivement de 17, 39 et 66 µg/mL après les doses de 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg et 1 000 mg/1 000 mg. A ces doses, les concentrations plasmatiques de l'imipénem diminuent en dessous de 1 µg/mL ou moins en quatre à six heures.

Distribution

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

Biotransformation

Lorsqu'il est administré seul, l'imipénem est métabolisé dans les reins par la déhydropeptidase I. L'élimination urinaire individuelle a été de 5 à 40 %, avec une élimination moyenne de 15 à 20 % selon plusieurs études.

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

Élimination

La demi-vie plasmatique de l'imipénem est d'une heure. Environ 70 % de l'antibiotique administré sont retrouvés sous forme inchangée dans les urines dans les dix heures et l'excrétion urinaire de l'imipénem est ensuite indétectable. Après une dose de 500 mg/500 mg d'imipénem/cilastatine, les concentrations urinaires d'imipénem sont supérieures à 10 µg/mL jusqu'à la huitième heure. Le reste de la dose administrée est retrouvé dans les urines sous forme de métabolites dépourvus d'activité antibactérienne et l'élimination fécale de l'imipénem est pratiquement nulle.

Aucune accumulation de l'imipénem dans le plasma ou les urines n'a été observée lorsque les doses d'imipénem/cilastatine ont été administrées à intervalles de six heures chez des patients ayant une fonction rénale normale.

Cilastatine

Absorption

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

Distribution

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

Biotransformation et élimination

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

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

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

Sujets âgés

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

5.3. Données de sécurité préclinique

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

Les études chez l'animal ont montré que la toxicité induite par l'imipénem, sous forme d'une seule entité, était limitée au rein. La co-administration de cilastatine avec l'imipénem selon un rapport 1:1 a prévenu les effets néphrotoxiques de l'imipénem chez les lapins et les singes. Les données disponibles suggèrent que la cilastatine prévient la néphrotoxicité en empêchant l'entrée de l'imipénem dans les cellules tubulaires.

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Bicarbonate de sodium.

6.2. Incompatibilités

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

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Avant reconstitution : à conserver à une température ne dépassant pas +25°C.

Après reconstitution : la solution reconstituée doit être utilisée dans les 4 heures si elle est conservée à une température inférieure à 25°C ou dans les 24 heures si elle est conservée au réfrigérateur.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon (verre de Type I) de 30 ml muni d'un bouchon (bromobutyl) et d'une fermeture Flip-off (polypropylène). Boîte de 1 flacon.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Mode d'emploi

URGENIX, poudre pour solution pour perfusion doit être reconstitué puis dilué dans un solvant adapté avant perfusion.

La solution de perfusion devra être préparée pour obtenir un volume total de 100 ml (5 mg d'imipénem et 5 mg de cilastatine par ml).

Attention : Ne pas utiliser de solvant contenant du lactate pour reconstituer ce médicament ; cependant il est possible de l'administrer simultanément à une perfusion de lactate, par l'intermédiaire d'une tubulure en Y.

Ne pas mélanger cette solution avec un autre antibiotique dans la même perfusion.

I. Pour poudre en flacon :

1. Reconstitution

- Dissoudre le contenu d'un flacon d'URGENIX poudre pour solution pour perfusion en ajoutant 10 ml d'une des solutions injectables suivantes dans le flacon: chlorure de sodium à 0,9 pour cent; glucose à 5 pour cent; glucose à 10 pour cent; glucose à 5 pour cent tamponné à 0,02 pour cent de bicarbonate de sodium; glucose à 5 pour cent et chlorure de sodium à 0,9 pour cent; glucose à 5 pour cent et chlorure de sodium à 0,45 pour cent; glucose à 5 pour cent et chlorure de sodium à 0,225 pour cent; mannitol à 2,5 pour cent; mannitol à 5 pour cent et mannitol à 10 pour cent; glucose à 5 pour cent et chlorure de potassium à 0,15 pour cent.
- Bien agiter le flacon.
- Recommencer avec 10 ml supplémentaires de la solution précédemment choisie pour s'assurer de la dissolution complète.
- Bien agiter le flacon.
- La reconstitution complète s'obtient en moins de 3 minutes, en secouant vigoureusement le flacon.

La durée de stabilité de la solution reconstituée est indiquée dans le tableau ci-dessous :

Solvant	Durée de stabilité	
	Température ambiante (25°C)	Réfrigérateur (4°C)
Chlorure de sodium à 0,9%	4 heures	24 heures
Glucose à 5 %	4 heures	24 heures
Glucose à 10 %	4 heures	24 heures
Glucose à 5% tamponné à 0,02% de bicarbonate de sodium	4 heures	24 heures
Glucose à 5 % et chlorure de sodium à 0,9 %	4 heures	24 heures
Glucose à 5 % et chlorure de sodium à 0,45 %	4 heures	24 heures
Glucose à 5 % et chlorure de sodium à 0,225 %	4 heures	24 heures
Glucose à 5 % et chlorure de potassium à 0,15 %	4 heures	24 heures
Mannitol à 2,5 %	4 heures	24 heures
Mannitol à 5 et 10 %	4 heures	24 heures

2. Dilution

Il convient de diluer la solution reconstituée dans le volume adéquat du solvant choisi pendant l'opération de reconstitution pour obtenir un volume total de 100 ml.

3. Perfusion

(Voir rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration » pour les modalités de perfusion).

La solution de perfusion ainsi obtenue doit être utilisée extemporanément.

Toute solution de perfusion non utilisée doit être jetée.

II. Pour Flacon avec système de transfert pour poche de 100 ml

1. Vérifier qu'il n'y a aucune particule étrangère dans le flacon de poudre ; s'assurer que la bague de sécurité entre le capuchon et le flacon est intacte.
2. Enlever le capuchon en le tournant d'abord et en le tirant pour briser la bague de sécurité.
3. Introduire l'aiguille dans le raccord de la poche de perfusion. Pousser jusqu'à ce que l'embout aiguille perce le flacon.
4. Tenir le flacon en position verticale.
5. Presser la poche de perfusion plusieurs fois pour transférer le solvant dans le flacon.
6. Agiter le flacon pour reconstituer la solution.
7. Retourner ensuite le matériel connecté, en tenant le flacon vers le bas.
8. Presser la poche de perfusion plusieurs fois pour créer une surpression dans le flacon,
9. Permettant à nouveau le transfert de la solution dans la poche de perfusion.
10. Répéter les points 4 et 5 jusqu'à ce que le flacon soit vide.
11. Remplir l'étiquette en la détachant du flacon et l'apposer sur la poche de perfusion en l'identifiant correctement.
12. La solution de perfusion ainsi obtenue doit être utilisée extemporanément.
Toute solution de perfusion non utilisée doit être jetée.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Strides Pharma Science Limited, Bilekahalli, Bannerghatta Road, Bangalore-560076. India
Tel : 91-80-66580600 : Fax : 91-80-66580606 : www.strides.com