

RESUME CARACTERISTIQUE DU PRODUIT

1. Nom pharmaceutique du produit:

XENEM

Imipénème + Cilastatine pour Injection USP 500 mg

2. Composition qualitative:

Chaque flacon contient :

Imipénème équivalent à Imipénème anhydre USP..... 500 mg

Cilastatine sodique Équivalent à Cilastatine USP..... 500 mg

Bicarbonate de sodium USP comme tampon.

Composition quantitative:

No.	INGREDIENTS	SPEC	RATIONALE	Qty / Vial (mg)	TOTAL QTY /BATCH
1.	Imipenem & Cilastatin Sterile buffered with Sodium Bicarbonate	USP	Active Pharmaceutical Ingredient	500 mg	29.920 KG = 26954 VIALS

3. Forme pharmaceutique:

Poudre pour solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications Thérapeutiques :

Xenem est indiqué pour le traitement des infections suivantes chez les adultes et les enfants de 1 an et plus :

- Infections intra-abdominales compliquées
- Pneumonie sévère, incluant pneumonie nosocomiale et associée à la ventilation
- Infections pré, per, et post-partum
- Infections compliquées des voies urinaires
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous

Xenem peut être utilisé dans la prise en charge des patients neutropéniques présentant une fièvre dont l'origine pourrait être une infection bactérienne.

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

4.2 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:

Posologie

Les recommandations posologiques pour représenter la quantité d'Imipénème / Cilastatine à administrer.

La dose quotidienne doit être basée sur le type d'infection et administrée en doses fractionnées, en fonction du degré de sensibilité du ou des germes pathogènes et de la fonction rénale du patient.

Adultes et adolescents

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

500 mg / 500 mg toutes les 6 heures OU

1000 mg / 1000 mg toutes les 8 heures OU toutes les 6 heures

Il est recommandé que les infections suspectées ou prouvées comme dues à des espèces bactériennes moins sensibles (telles que *Pseudomonas aeruginosa*) et les infections très graves (p.ex. chez les patients neutropéniques présentant une fièvre) soient traitées avec 1000 mg / 1000 mg toutes les 6 heures.

Une réduction de la dose est nécessaire lorsque la clairance de la créatinine est < 90 ml/min. La dose quotidienne totale maximale ne doit pas dépasser 4000 mg / 4000 mg par jour.

Pour déterminer la réduction de la dose chez les adultes présentant une fonction rénale altérée :

1. La dose quotidienne totale (c.-à-d. 2000 / 2000, 3000 / 3000 ou 4000 / 4000 mg) qui serait normalement applicable aux patients présentant une fonction rénale normale doit être sélectionnée.
2. Dans le tableau 1, la réduction appropriée du schéma posologique est sélectionnée en fonction de la clairance de la créatinine du patient.

La clairance de la créatinine (ml/min) est :	Si la DOSE QUOTIDIENNE TOTALE est : 2000 mg/jour	Si la DOSE QUOTIDIENNE TOTALE est : 3000 mg/jour	Si la DOSE QUOTIDIENNE TOTALE est : 4000 mg/jour
≥ 90 (normal)	500 toutes les 6 heures	1000 toutes les 8 heures	1000 toutes les 6 heures
Réduction de la dose (mg) pour 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 présentant une clairance de la créatinine de < 15 ml/min

Ces patients ne doivent pas recevoir le médicament à moins que l'hémodialyse ne soit instaurée dans les 48 heures.

Patients sous hémodialyse

Lors du traitement des patients présentant une clairance de la créatinine < 15 ml/min qui subissent une dialyse, il faut utiliser la recommandation posologique pour les patients présentant une clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min.

L'imipénème et la cilastatine sont éliminés de la circulation au cours de l'hémodialyse. Le patient doit recevoir le médicament après l'hémodialyse et à des intervalles de 12 heures à compter de la fin de cette séance d'hémodialyse. Les patients dialysés, en particulier ceux présentant une maladie du système nerveux central (SNC), doivent être soigneusement surveillés ; pour les patients sous

hémodialyse, le médicament est recommandé uniquement lorsque le bénéfice l'emporte sur le risque potentiel de convulsions.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients dont la fonction hépatique est altérée.

Population âgée :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés présentant une fonction rénale normale.

(Population pédiatrique ≥ 1 an :

Pour les patients pédiatriques de ≥ 1 an, la dose recommandée est de 15/15 ou 25/25 mg/kg/dose, administrée toutes les 6 heures.

Il est recommandé que les infections suspectées ou prouvées comme dues à des espèces bactériennes moins sensibles (telles que *Pseudomonas aeruginosa*) et les infections très graves (p.ex. chez les patients neutropéniques présentant une fièvre) soient traitées avec 25/25 mg/kg toutes les 6 heures.

Population pédiatrique < 1 an :

Les données cliniques ne sont pas assez suffisantes pour recommander une posologie chez les enfants de moins d'un an.

Patients sous hémodialyse

Lors du traitement des patients présentant une clairance de la créatinine < 15 ml/min qui subissent une dialyse, il faut utiliser la recommandation posologique chez les patients présentant une clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min.

L'imipénème et la cilastatine sont éliminés de la circulation au cours de l'hémodialyse. Le patient doit recevoir le médicament après l'hémodialyse et à des intervalles de 12 heures à compter de la fin de cette séance d'hémodialyse. Les patients dialysés, en particulier ceux présentant une maladie du système nerveux central (SNC), doivent être soigneusement surveillés ; pour les patients sous hémodialyse, le médicament est recommandé uniquement lorsque le bénéfice l'emporte sur le risque potentiel de convulsions.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients dont la fonction hépatique est altérée.

Population âgée :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés présentant une fonction rénale normale.

(Population pédiatrique ≥ 1 ans :

Pour les patients pédiatriques de ≥ 1 an, la dose recommandée est de 15/15 ou 25/25 mg/kg/dose, administrée toutes les 6 heures.

Il est recommandé que les infections suspectées ou prouvées comme dues à des espèces bactériennes moins sensibles (telles que *Pseudomonas aeruginosa*) et les infections très graves (p.ex. chez les patients neutropéniques présentant une fièvre) soient traitées avec 25/25 mg/kg toutes les 6 heures.

Population pédiatrique < 1 an :

Les données cliniques ne sont pas assez suffisantes pour recommander une posologie chez les enfants de moins d'un an.

Population pédiatrique présentant une insuffisance rénale :

Les données cliniques ne sont pas assez suffisantes pour recommander une posologie chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale (créatinine sérique > 2 mg/dl).

Mode d'administration

Xenem doit être reconstitué et davantage dilué avant l'administration. Chaque dose de ≤ 500 mg / 500 mg doit être administrée par perfusion intraveineuse pendant 20 à 30 minutes.

Chaque dose de > 500 mg / 500 mg doit être perfusée pendant 40 à 60 minutes. Chez les patients qui développent des nausées au cours de la perfusion, le débit de perfusion peut être ralenti.

4.3 CONTRE-INDICATION:

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients (p.ex. Bicarbonate de sodium).

Hypersensibilité à tout autre agent antibactérien de la classe des carbapénèmes.

Hypersensibilité grave (p.ex., réaction anaphylactique, réaction cutanée grave) à tout autre type d'agent antibactérien bêta-lactame (p.ex., les pénicillines ou les céphalosporines).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi :

Générales

Le choix d'imipénème / cilastatine pour traiter un patient, doit tenir compte de la justesse d'utiliser un agent antibactérien de la classe des carbapénèmes sur la base de facteurs tels que la gravité de l'infection, la prévalence de la résistance à d'autres agents antibactériens appropriés et le risque de sélection pour les bactéries résistantes aux carbapénèmes.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité (anaphylactiques) graves et parfois fatales ont été rapportées chez des patients recevant un traitement avec des bêta-lactamines. Ces réactions sont plus susceptibles de se produire chez des personnes ayant des antécédents de sensibilité à de multiples allergènes. Avant d'instaurer le traitement, il convient d'effectuer une enquête attentive concernant les réactions d'hypersensibilité précédentes aux carbapénèmes, aux pénicillines, aux céphalosporines, aux autres bêta-lactames et aux autres allergènes. Il faut arrêter immédiatement le traitement si une réaction allergique se produit avec XENEM.

4.5 INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES:

Des convulsions généralisées ont été rapportées chez des patients ayant reçu du ganciclovir et XENEM. Ces médicaments ne doivent pas être utilisés en concomitance à moins que le bénéfice potentiel l'emporte sur les risques.

Des diminutions des niveaux d'acide valproïque qui peuvent chuter en dessous de la marge thérapeutique ont été rapportées lorsque de l'acide valproïque a été co-administré avec des carbapénèmes. La diminution des taux d'acide valproïque peut entraîner un contrôle insuffisant des convulsions ; par conséquent, l'utilisation concomitante d'imipénème et d'acide valproïque / valproate de sodium n'est pas recommandée et des traitements alternatifs antibactériens ou anticonvulsivants doivent être envisagés.

Anticoagulants oraux

L'administration simultanée d'antibiotiques et de warfarine peut augmenter ses effets anticoagulants.

Il y a eu de nombreux rapports d'augmentation des effets anticoagulants d'agents anticoagulants administrés par voie orale, y compris la warfarine, chez des patients recevant des agents antibactériens en concomitance.

Le risque peut varier selon l'infection sous-jacente, l'âge et l'état général du patient, de sorte que la contribution de l'antibiotique à l'augmentation du RIN (rapport international normalisé) soit difficile à évaluer. Il est recommandé que le RIN soit fréquemment surveillé pendant et peu de temps après la co-administration d'antibiotiques avec un agent anticoagulant oral.

L'administration concomitante de XENEM et de probénécide a entraîné des augmentations minimales dans les niveaux plasmatiques et dans la demi-vie plasmatique de l'imipénème. La récupération d'imipénème actif (non métabolisé) dans l'urine a diminué à environ 60% de la dose lorsque XENEM a été administré avec du probénécide. L'administration concomitante de XENEM et de probénécide a doublé les niveaux plasmatiques et la demi-vie de la cilastatine, mais n'a eu aucun effet sur la récupération de la cilastatine dans l'urine.

Population pédiatrique

Les études sur les interactions médicamenteuses ont uniquement été réalisées chez des adultes.

4.6 GROSSESSE ET ALLAITEMENT:

Grossesse

Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée sur l'utilisation de l'imipénème / cilastatine chez les femmes enceintes.

Les études sur des singes gravides ont montré une reprotoxicité. Le risque potentiel pour les humains est inconnu.

XENEM devrait être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

L'imipénème et la cilastatine sont excrétés dans le lait maternel en petites quantités. Les deux composés sont peu absorbés après l'administration par voie orale. Par conséquent, il est peu probable que le nourrisson allaité soit exposé à des quantités importantes. Si l'utilisation de XENEM est jugée nécessaire, le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant doit être évalué en rapport avec le risque potentiel pour l'enfant.

Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles concernant les effets potentiels du traitement par imipénème / cilastatine sur la fertilité des hommes ou des femmes.

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

Aucune donnée connue

4.8 EFFETS INDÉSIRABLES:

Au cours des essais cliniques incluant 1723 patients traités par imipénème / cilastatine par voie intraveineuse, les effets indésirables systémiques les plus fréquemment rapportés et au moins probablement liés au traitement étaient : fièvre (0,5%), hypotension (0,4%), convulsions (0,4%), étourdissements (0,3%), prurit (0,3%), urticaire (0,2%), somnolence (0,2%). De même, les effets indésirables locaux les plus fréquemment rapportés étaient : 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 de la phosphatase alcaline sont également fréquemment rapportées.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors des études cliniques ou au cours de l'expérience post-commercialisation.

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par système organique et fréquence : Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), Peu fréquent ($\geq 1/1,000$ à $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10,000$ à $< 1/1,000$),

Très rare (<1/10,000) et fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissante de gravité.

Système organe-classe	Fréquence	Événement
Infections et infestations	Rare	Colite pseudomembraneuse, candidose
	Très rare	Gastro-entérite
Troubles hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Éosinophilie
	Peu fréquent	pancytopénie, neutropénie, leucopénie, thrombocytopénie, thrombocytose
	Rare	Agranulocytose
	Très rare	anémie hémolytique, dépression de la moelle osseuse
Troubles du système immunitaire	Rare	Réactions anaphylactiques
Troubles psychiatriques	Peu fréquent	troubles psychiques, y compris hallucinations et états confusionnels
Troubles du système nerveux	Peu fréquent	convulsions, activité myoclonique, étourdissements, somnolence
	Rare	encéphalopathie, paresthésie, tremblement focal, altération du goût
	Très rare	aggravation de la myasthénie grave, mal de tête
	Fréquence indéterminée	agitation, dyskinésie
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Rare	Perte auditive
	Très rare	vertige, acouphène
Troubles cardiaques	Très rare	cyanose, tachycardie, palpitations
Troubles vasculaires	Fréquent	Thrombophlébite
	Peu fréquent	Hypotension
	Très rare	Bouffées de chaleur
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Très rare	dyspnée, hyperventilation, douleur pharyngée
Troubles gastro-intestinaux	Fréquent	diarrhée, vomissements, nausées Les nausées et / ou les vomissements liés au médicament semblent se produire plus fréquemment chez les patients granulocytopéniques que chez les patients non-granulocytopéniques traités par XENEM
	Rare	coloration des dents et / ou de la langue
	Très rare	colite hémorragique, douleur abdominale, brûlures d'estomac, glossite, hypertrophie des papilles de la langue, salivation accrue
Troubles hépatobiliaires	Rare	insuffisance hépatique, hépatite
	Très rare	hépatite fulminante
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Fréquent	éruption cutanée (p.ex. exanthématique)
	Peu fréquent	urticairre, prurit
	Rare	nécrolyse épidermique toxique, œdème de Quincke, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, dermatite exfoliative
	Très rare	hyperhidrose, changements de texture de la peau
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Très rare	Polyarthralgie, douleur thoracique / au niveau de la colonne vertébrale

Troubles rénaux et urinaires	Rare	insuffisance rénale aiguë, oligurie / anurie, polyurie, décoloration de l'urine (sans danger et ne doit pas être confondu avec l'hématurie). Le rôle de XENEM dans les changements de la fonction rénale est difficile à évaluer car des facteurs prédisposant à une azotémie pré-rénale ou à une fonction rénale altérée ont généralement été présents.
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	Très rare	Prurit vulvaire
Troubles généraux et conditions au site d'administration	Peu fréquent	fièvre, douleur locale et induration au site d'injection, érythème au site d'injection
	Très rare	douleur thoracique, asthénie / faiblesse
Investigations	Fréquent	augmentation des transaminases sériques, augmentation de la phosphatase alcaline sérique, test de Coombs direct positif,
	Peu fréquent	prolongation du temps de prothrombine, diminution de l'hémoglobine, augmentation de la bilirubine sérique, élévation de la créatinine sérique, élévation de l'azote uréique sanguin

Population pédiatrique (≥3 mois)

Au cours des études impliquant 178 patients pédiatriques de ≥ 3 mois, les effets indésirables rapportés étaient conformes à ceux rapportés chez les adultes.

4.9 SURDOSAGE :

Les symptômes de surdosage qui peuvent se produire sont conformes au profil des effets indésirables ; ceux-ci peuvent comprendre : convulsions, confusion, tremblements, nausées, vomissements, hypotension et bradycardie. Aucune information spécifique n'est disponible sur le traitement d'un surdosage avec XENEM. L'imipénème et la cilastatine sodique sont hémodialysables. Cependant, l'utilité de cette procédure en cas de surdosage est inconnue.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques:

Propriétés pharmacodynamiques :

Groupe pharmaco thérapeutique : Antibactérien à usage systémique, Carbapénèmes

Mécanisme d'action :

XENEM est constitué de deux composants : l'imipénème et la cilastatine sodique dans un rapport en poids de 1:1.

L'imipénème, également appelé N-formimidoyl-thiénamycine, est un dérivé semi-synthétique de la thiénamycine, le composé d'origine produit par la bactérie filamenteuse *Streptomyces cattleya*.

L'imipénème exerce son activité bactéricide en inhibant la synthèse de la paroi des cellules bactériennes chez les bactéries à Gram positif et à Gram négatif en se liant aux protéines qui se lient à la pénicilline (PLP).

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

Relation pharmacocinétique / pharmacodynamique (PK/PD)

Comme d'autres bêta-lactamines, antibactériens, il a été démontré que le temps pendant lequel les concentrations d'imipénème dépassaient la CMI ($T > CMI$) était en corrélation avec l'efficacité.

Mécanisme de résistance

La résistance à l'imipénème peut être due à ce qui suit :

- Diminution de la perméabilité de la membrane externe des bactéries à Gram négatif (due à la diminution de la production de porines)
- L'imipénème peut être activement éliminé de la cellule avec une pompe d'efflux.
- Affinité réduite des PLP à l'imipénème
- L'imipénème est stable à l'hydrolyse de la plupart des bêta-lactamases, y compris les pénicillinases et les céphalosporinases produites par des 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 expriment généralement une co-résistance à l'imipénème. Il n'existe aucune résistance croisée ciblée entre l'imipénème et les quinolones, les aminosides, les macrolides et les tétracyclines.

Points de rupture

Les points de rupture de la CMI de l'EUCAST pour l'imipénème afin de séparer les germes pathogènes sensibles (S) des germes pathogènes résistants (R) sont les suivants (v 1,1 2010-04-27) :

- Entérobactériacées 1 : $S \leq 2$ mg/l, $R > 8$ mg/l
- Pseudomonas spp. 2 : $S \leq 4$ mg/l, $R > 8$ mg/l
- Acinetobacter spp.: $S \leq 2$ mg/l, $R > 8$ mg/l
- Staphylococcus spp. 3 : Inféré de la sensibilité à la céfoxitine
- Enterococcus spp.: $S \leq 4$ mg/l, $R > 8$ mg/l
- Streptocoque A, B, C, G : La sensibilité aux bêta-lactamines des streptocoques bêta-hémolytiques des groupes A, B, C et G est inférée de la sensibilité à la pénicilline.
- Streptococcus pneumoniae 4 : $S \leq 2$ mg/l, $R > 2$ mg/l
- Autres streptocoques 4 : $S \leq 2$ mg/l, $R > 2$ mg/l
- Haemophilus influenzae 4 : $S \leq 2$ mg/l, $R > 2$ mg/l
- Moraxella catarrhalis 4 : $S \leq 2$ mg/l, $R > 2$ mg/l
- Neisseria gonorrhoeae : Il n'y a pas suffisamment de preuves indiquant que Neisseria gonorrhoeae est une bonne cible pour le traitement par imipénème.
- Anaérobies à Gram positif : $S \leq 2$ mg/l, $R > 8$ mg/l
- Anaérobies à Gram négatif : $S \leq 2$ mg/l, $R > 8$ mg/l
- Points de rupture non liés aux espèces 5 : $S \leq 2$ mg/l, $R > 8$ mg/l

¹ Les espèces Proteus et Morganella sont considérées comme de mauvaises cibles pour l'imipénème.

² Les points de rupture pour Pseudomonas sont liés à un traitement fréquent avec une dose élevée (1 g toutes les 6 heures).

³ La sensibilité des staphylocoques aux carbapénèmes est inférieure à la sensibilité à la céfoxitine.

⁴ Les souches présentant des valeurs de CMI supérieures au seuil de sensibilité sont très rares ou n'ont pas encore été rapportés. Les tests d'identification et de sensibilité aux antimicrobiens sur ces isolats doivent être répétés et si le résultat est confirmé, l'isolat doit être envoyé à un laboratoire de référence. Jusqu'à ce qu'il y ait des preuves concernant la réponse clinique des isolats confirmés présentant des valeurs de CMI supérieures au seuil de résistance actuel, ils devraient être déclarés comme étant résistants.

⁵ Les points de rupture non liés aux espèces ont été déterminés principalement sur la base des données PK/PD et sont indépendants des distributions de CMI des espèces spécifiques. Ils ne doivent être utilisés que pour les espèces non mentionnées dans le récapitulatif des points de rupture et des notes de bas de page liés aux espèces.

Sensibilité

La prévalence de la résistance acquise peut varier géographiquement et au fil du temps pour certaines espèces et des informations locales sur la résistance sont souhaitables en particulier dans le traitement des infections graves. Si nécessaire, l'avis d'un expert devrait être recherché lorsque la prévalence locale de la résistance est telle que l'utilité de l'agent dans au moins certains des types d'infections est douteuse.

Espèces généralement sensibles :
Aérobies à Gram positif :
Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus (sensible à la méthicilline)*
Staphylocoque à coagulase négative (sensible à la méthicilline)
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus du groupe Viridans
Aérobies à Gram négatif :
Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Moraxella catarrhalis
Serratia marcescens
Anaérobies à Gram positif :
Clostridium perfringens**
Peptostreptococcus spp.**
Anaérobies à Gram négatif :
Bacteroides fragilis
Bactéroïdes du groupe fragilis
Fusobacterium spp.
Porphyromonas asaccharolytica
Prevotella spp.
Veillonella spp.
Espèces pour lesquelles la résistance acquise peut être un problème :
Aérobies à Gram négatif :
Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa
Espèces intrinsèquement résistantes :
Aérobies à Gram positif :
Enterococcus faecium
Aérobies à Gram négatif :
Certaines souches de Burkholderia cepacia (anciennement Pseudomonas cepacia)
Legionella spp.
Stenotrophomonas maltophilia (anciennement Xanthomonas maltophilia, auparavant Pseudomonas

maltophilia)
Autres :
Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Mycoplasma spp.
Ureoplasma urealyticum

* Tous les staphylocoques résistants à la méthicilline sont résistants à l'imipénème / cilastatine.

** Les points de rupture non liés aux espèces de l'EUCAST sont utilisés.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques:

Imipénème

Absorption

Chez des volontaires en bonne santé, la perfusion intraveineuse de XENEM pendant 20 minutes a entraîné des concentrations plasmatiques maximales d'imipénème comprises entre 12 et 20 µg/ml pour la dose de 250 mg / 250 mg et entre 21 et 58 µg/ml pour la dose de 500 mg / 500 mg, et de 41 à 83 µg/ml pour la dose de 1000 mg / 1000 mg.

Les concentrations plasmatiques maximales moyennes de l'imipénème après l'administration des doses de 250 mg / 250 mg, 500 mg / 500 mg et 1000 mg / 1000 mg étaient de 17, 39 et 66 µg/ml, respectivement. À ces doses, les concentrations plasmatiques d'imipénème descendent en dessous de 1 µg/ml ou moins en quatre à six heures.

Distribution

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

Biotransformation

Lorsqu'il est administré seul, l'imipénème est métabolisé dans les reins par la déshydropeptidase-I. L'élimination urinaire individuelle variait de 5 à 40%, avec une élimination moyenne de 15 à 20% dans plusieurs études.

La cilastatine est un inhibiteur spécifique de l'enzyme déshydropeptidase-I et inhibe de manière efficace le métabolisme de l'imipénème afin que l'administration concomitante d'imipénème et de cilastatine permet d'obtenir des concentrations antibactériennes thérapeutiques d'imipénème dans l'urine et le plasma.

Élimination

La demi-vie plasmatique d'imipénème était d'une heure. Environ 70% de l'antibiotique administré a été retrouvé intact dans les urines en dix heures et aucune excrétion urinaire supplémentaire d'imipénème n'a été détectée.

Les concentrations d'imipénème dans les urines ont dépassé 10 µg/ml jusqu'à huit heures après une dose de 500 mg / 500 mg de XENEM.

Le reste de la dose administrée a été retrouvée dans les urines sous forme de métabolites antibactériens inactifs et l'élimination fécale d'imipénème était pratiquement nulle.

Aucune accumulation d'imipénème dans le plasma ou l'urine n'a été observée avec les schémas de XENEM, administrés aussi fréquemment toutes les six heures, chez des patients présentant une fonction rénale normale.

Cilastatine

Absorption

Les concentrations plasmatiques maximales de cilastatine, après une perfusion intraveineuse de XENEM pendant 20 minutes, étaient comprises entre 21 et 26 µg/ml pour la dose de 250 mg / 250 mg, entre 21 et 55 µg/ml pour la dose de 500 mg / 500 mg et entre 56 et 88 µg/ml pour la dose de 1000 mg / 1000 mg. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes de cilastatine après les doses de 250 mg / 250 mg, 500 mg / 500 mg et 1000 mg / 1000 mg étaient de 22, 42 et 72 µg/ml, respectivement.

Distribution

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

Biotransformation et élimination

La demi-vie plasmatique de Cilastatine est d'environ une heure. Environ 70 à 80% de la dose de cilastatine est retrouvée inchangée dans les urines sous forme de cilastatine dans les 10 heures suivant l'administration de XENEM.

Aucune quantité supplémentaire de cilastatine n'est apparue dans les urines par la suite.

Environ 10% ont été retrouvés en tant que métabolite N-acétyl, qui a une activité inhibitrice contre la déshydropeptidase comparable à celle de la cilastatine. L'activité de la déshydropeptidase-I dans le rein est revenue à la normale peu de temps après l'élimination de la cilastatine de la circulation sanguine.

Paramètres pharmacocinétiques des populations particulières

Insuffisance rénale

Après l'administration d'une dose intraveineuse unique de 250 mg / 250 mg de XENEM, l'aire sous la courbe (ASC) de l'imipénème a été multipliée de 1,1, 1,9 et 2,7, chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine (CLCr) de 50-80 ml/min/1,73 m²), modérée (CLCr 30 - <50 ml/min/1,73 m²) et grave (CLCr <30 ml/min/1,73 m²), respectivement, par rapport aux sujets présentant une fonction rénale normale (CLCr > 80 ml/min/1,73 m²) et l'ASC pour la cilastatine a été multipliée de 1,6, 2,0 et 6,2 chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère, modérée et grave, respectivement, par rapport aux sujets présentant une fonction rénale normale. Après l'administration d'une dose intraveineuse unique de 250 mg / 250 mg de XENEM 24 heures après l'hémodialyse, l'ASC de l'imipénème et de la cilastatine était 3,7 fois et 16,4 fois plus élevées, respectivement, par rapport aux sujets présentant une fonction rénale normale. La récupération urinaire, la clairance rénale et la clairance plasmatique de l'imipénème et de la cilastatine diminuent à mesure que la fonction rénale diminue après l'administration intraveineuse de XENEM. Un ajustement posologique est nécessaire chez les patients présentant une fonction rénale altérée.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique d'imipénème chez les patients présentant une insuffisance hépatique n'a pas été établie. En raison de l'étendue limitée du métabolisme hépatique de l'imipénème, on ne s'attend pas à ce que sa pharmacocinétique soit affectée par une insuffisance hépatique. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Population pédiatrique

La clairance moyenne et le volume de distribution de l'imipénème étaient environ 45% plus élevés chez les patients pédiatriques (3 mois à 14 ans) que chez les adultes. L'ASC de l'imipénème après l'administration de 15/15 mg/kg de poids d'imipénème / cilastatine à des patients pédiatriques était environ 30% plus élevée que l'exposition chez les adultes recevant une dose de 500 mg / 500 mg. À la dose la plus élevée, l'exposition après l'administration de 25/25 mg/kg d'imipénème / cilastatine à des enfants était 9% plus élevée que l'exposition chez les adultes recevant une dose de 1000 mg / 1000 mg.

Personnes âgées

Chez les volontaires âgés en bonne santé (65 à 75 ans présentant une fonction rénale normale pour leur âge), la pharmacocinétique d'une dose unique de 500 mg / 500 mg de XENEM administrée par voie intraveineuse pendant 20 minutes correspondait à celle attendue chez les sujets présentant une légère insuffisance rénale pour laquelle aucune modification posologique n'est jugée nécessaire. Les demi-vies plasmatiques moyennes de l'imipénème et de la cilastatine étaient de $91 \pm 7,0$ minutes et 69 ± 15 minutes, respectivement. L'administration de doses multiples n'a aucun effet sur la pharmacocinétique de l'imipénème ou de la cilastatine et aucune accumulation d'imipénème / cilastatine n'a été observée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**6.1 Liste des excipients:NA****6.2 Incompatibilités:****6.3 Durée de vie :**

24 mois à partir de la date de fabrication.

6.4 Précautions particulières de conservation:**6.5 Nature et contenu de l'emballage:**

Boîte de 1 flacon

7 Fabriquant:

Address : Indoco Remedies Limited
Indoco House, 166, C.S.T Road,
Santacruz (E), Mumbai - 400 098, India.

Tel. No. : +91-22-26541851-55

Fax No. : +91-22-26523976

8. NUMÉRO DE RÉFÉRENCE DE PRÉQUALIFICATION

--

9. RENOUELEMENT DE LA PREQUALIFICATION

--

10 Date de révision du texte :

Jan 2019