

## **Annexe III**

### ***Résumé des caractéristiques du produit, étiquetage et notice***

Note: les présents RCP, étiquetage et notice constituent la version valide au moment de la décision de la Commission.

Après la décision de la Commission, les autorités compétentes des États membres, en liaison avec l'État membre de référence, mettront à jour l'information sur le produit comme il convient. Par conséquent, les présents RCP, étiquetage et notice ne correspondent pas nécessairement au texte en vigueur.

## **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

TIENAM et noms associés (voir Annexe I), 500 mg/500 mg, poudre pour solution pour perfusion

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque flacon contient de l'imipénème monohydraté équivalant à 500 mg d'imipénème anhydre et de la cilastatine sodique équivalant à 500 mg de cilastatine.

Chaque flacon contient du bicarbonate de sodium équivalant à environ 1,6 mEq de sodium (environ 37,6 mg).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Poudre pour solution pour perfusion.

Poudre de couleur blanche à jaune clair.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

TIENAM est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte et l'enfant 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.

TIENAM 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 de TIENAM concernent la quantité d'imipénème/cilastatine à administrer.

La dose quotidienne de TIENAM doit tenir compte du type et de la sévérité de l'infection, du/des pathogène(s) isolé(s), de la fonction rénale et du poids corporel 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 > 70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 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 les infections très sévères (par exemple survenant chez les patients neutropéniques fébriles), il est recommandé de traiter par : 1 000 mg/1 000 mg toutes les 6 heures.

Il est nécessaire de réduire la dose lorsque :

- la clairance de la créatinine est < 70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (voir tableau 1) ou
- le poids corporel est < 70 kg. La dose à administrer pour les patients dont le poids est < 70 kg doit être adaptée et sera calculée en utilisant la formule suivante :

$$\frac{\text{poids actuel (kg)} \times \text{dose standard}}{70 \text{ (kg)}}$$

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, 2 000/2000 mg, 3 000/3 000 mg 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 : Schéma à dose réduite chez les adultes présentant une insuffisance rénale et un poids  $\geq 70$  kg\*

Dose quotidienne totale pour les patients ayant une fonction rénale normale (mg/jour)	Clairance de la créatinine (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )		
	41-70	21-40	6-20
	Dose en mg (intervalle en heures)		
2 000/2 000	500/500 (8)	250/250 (6)	250/250 (12)
3 000/3 000	500/500 (6)	500/500 (8)	500/500 (12)**
4 000/4 000	750/750 (8)	500/500 (6)	500/500 (12)**

\* Une diminution proportionnelle supplémentaire de la dose administrée doit être effectuée chez les patients pesant moins de 70 kg. La dose à administrer doit être adaptée et calculée en divisant le poids réel du patient (en kg) par 70 kg et en multipliant par la dose recommandée dans le tableau 1.

\*\* Une administration de la dose de 500 mg/500 mg chez des patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 6 et 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> peut être associée à un risque accru de convulsions.

### Patients dont la clairance de la créatinine est $\leq 5$ ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

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

### Patients sous hémodialyse

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est  $\leq 5$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et qui sont sous dialyse, les recommandations posologiques correspondent à celles des patients dont la clairance de la créatinine est de 6 à 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (voir tableau 1).

L'imipénème et la cilastatine sont éliminés de la circulation par l'hémodialyse. TIENAM doit être administré après l'hémodialyse puis à intervalles de 12 heures à compter de la fin de la séance d'hémodialyse. Les patients dialysés, en particulier ceux qui présentent des antécédents de troubles du système nerveux central (SNC), doivent être surveillés étroitement ; chez les patients sous hémodialyse, TIENAM 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 TIENAM 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 $\geq 1$ an

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

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

### 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 (créatininémie  $> 2$  mg/dl). Voir rubrique 4.4.

### Mode d'administration

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

## **4.3 Contre-indications**

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

## 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

### Générales

Le choix de l'imipénème/cilastatine pour traiter un patient donné doit répondre à la nécessité d'utiliser un carbapénème en prenant en compte des critères comme la sévérité de l'infection, la prévalence de la résistance à d'autres antibiotiques appropriés et le risque de sélectionner des bactéries résistantes aux carbapénèmes.

### Hypersensibilité

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

### Fonction hépatique

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

Utilisation chez les patients présentant une maladie hépatique : les patients ayant des troubles hépatiques préexistants doivent faire l'objet d'une surveillance de la fonction hépatique pendant le traitement par l'imipénème/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'imipénème/cilastatine.

### Spectre antibactérien

Le spectre antibactérien de l'imipénème/cilastatine doit être pris en compte, notamment dans les infections menaçant le pronostic vital, avant l'instauration d'un traitement empirique. Par ailleurs, compte tenu de la sensibilité diminuée de certains pathogènes à l'imipénème/cilastatine, par exemple au cours des infections bactériennes de la peau et des tissus mous, il conviendra d'être prudent. L'utilisation de l'imipénème/cilastatine n'est pas appropriée au traitement de ces infections sauf si le pathogène est déjà identifié et connu pour être sensible ou lorsqu'il existe une très forte probabilité que le traitement soit adapté à la plupart de ce(s) pathogène(s). L'utilisation concomitante d'un traitement anti-SARM approprié peut être indiquée lorsqu'une infection à SARM est suspectée ou diagnostiquée dans les indications approuvées. L'utilisation concomitante d'un aminoside peut être indiquée en cas de suspicion ou de documentation d'infections à *Pseudomonas aeruginosa* dans les indications approuvées (voir rubrique 4.1).

### Interaction avec l'acide valproïque

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

### Clostridium difficile

Des cas de colite associée aux antibiotiques et de colite pseudomembraneuse, dont la sévérité peut varier d'une forme légère jusqu'à celle engageant le pronostic vital, ont été rapportés avec l'imipénème/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'imipénème/cilastatine (voir rubrique 4.8). L'arrêt du traitement par l'imipénème/cilastatine et

l'administration d'un traitement spécifique contre *Clostridium difficile* doivent être envisagés. Il ne faut pas administrer de médicaments inhibant le péristaltisme.

### Méningite

TIENAM est déconseillé dans le traitement des méningites.

### Système Nerveux Central

Des effets indésirables neurologiques centraux tels qu'activité myoclonique, états confusionnels ou convulsions ont été rapportés, en particulier en cas d'administration de doses supérieures aux doses recommandées basées sur la fonction rénale et le poids corporel. Ces cas ont été rapportés plus fréquemment chez les patients présentant des troubles du SNC (par exemple lésions cérébrales ou antécédents de convulsions) et/ou une altération de la fonction rénale ayant pu entraîner une accumulation des molécules administrées. Un respect strict des schémas posologiques recommandés s'impose donc notamment chez ces patients (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 crises convulsives ou sous traitement concomitant par des médicaments connus pour abaisser le seuil épileptogène.

En cas d'apparition de tremblements localisés, de myoclonies ou de convulsions, une évaluation neurologique des patients doit être réalisée et un traitement antiépileptique doit être mis en place s'il n'a pas été déjà instauré. Si les symptômes neurologiques centraux persistent, il convient de diminuer la dose de TIENAM ou d'arrêter TIENAM.

TIENAM ne doit pas être administré chez les patients dont la clairance de la créatinine est  $\leq 5$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, sauf si une hémodialyse est instaurée dans les 48 heures. Chez les patients sous hémodialyse, TIENAM 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 TIENAM chez les enfants de moins de 1 an ou chez les enfants présentant une fonction rénale altérée (créatininémie > 2 mg/dl). Voir également rubrique Système Nerveux Central ci-dessus.

TIENAM 500 mg/500 mg contient 37,6 mg de sodium (1,6 mEq). A prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

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

Des crises convulsives généralisées ont été rapportées chez des patients qui recevaient du ganciclovir et TIENAM. 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'imipénème et d'acide valproïque/valproate de sodium est déconseillée et une alternative au traitement antibiotique ou anti-épileptique doit être envisagée (voir rubrique 4.4).

### Anticoagulants oraux

L'administration simultanée d'antibiotiques avec la warfarine peut augmenter les effets anticoagulants de cette dernière. Une augmentation de l'activité des anticoagulants oraux, telle la warfarine, a été mise en évidence chez un grand nombre de patients recevant simultanément des antibiotiques. Le risque peut

varier selon l'infection sous-jacente, l'âge et l'état général du patient, ce qui rend la part de l'antibiotique dans l'augmentation de l'INR (International 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 de TIENAM et de probénécide a induit des augmentations minimales des concentrations plasmatiques et de la demi-vie plasmatique de l'imipénème. L'élimination urinaire de l'imipénème actif (non métabolisé) a baissé d'environ 60 % lorsque TIENAM a été administré avec le probénécide. La co-administration de TIENAM et de probénécide a entraîné une multiplication par deux de la concentration plasmatique et de la demi-vie de la cilastatine, mais n'a pas eu d'effet sur l'élimination urinaire de la cilastatine.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Il n'y a pas de données cliniques ni d'études bien contrôlées concernant l'utilisation de l'imipénème/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.

TIENAM ne doit 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 en faibles quantités dans le lait maternel. Une faible absorption des composés est observée après une administration orale. Il est donc peu probable que l'enfant nourri au sein soit exposé à des quantités significatives. Si l'utilisation de TIENAM 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'imipénème/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'imipénème/cilastatine par voie intraveineuse, les effets indésirables systémiques les plus fréquents, signalés comme au moins possiblement imputables au traitement, ont été nausées (2,0 %), diarrhée (1,8 %), vomissements (1,5 %), éruption cutanée (0,9 %), fièvre (0,5 %), hypotension (0,4 %), convulsions (0,4 %) (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.

<b>Classe de système d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effet indésirable</b>
Infections et infestations	Rare	colite pseudomembraneuse, candidose
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très rare	gastro-entérite
	Fréquent	éosinophilie
	Peu fréquent	pancytopénie, neutropénie, leucopénie, thrombopénie, thrombocytose
Affections du système immunitaire	Rare	agranulocytose
	Très rare	anémie hémolytique, aplasie médullaire
	Rare	réactions anaphylactiques
Affections psychiatriques	Peu fréquent	troubles psychiques incluant hallucinations et états confusionnels
Affections du système nerveux	Peu fréquent	convulsions, activité myoclonique, étourdissements, somnolence
	Rare	encéphalopathie, paresthésies, tremblements localisés, dysgueusie
	Très rare	aggravation d'une myasthénie, céphalées
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Rare	perte d'audition
	Très rare	vertiges, acouphènes
Affections cardiaques	Très rare	cyanose, tachycardie, palpitations
Affections vasculaires	Fréquent	thrombophlébite
	Peu fréquent	hypotension
	Très rare	bouffées vasomotrices
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très rare	dyspnée, hyperventilation, douleur pharyngée
Affections gastro-intestinales	Fréquent	diarrhée, vomissements, nausées Les nausées et/ou vomissements liés au traitement par TIENAM semblent survenir plus fréquemment chez les patients présentant une agranulocytose
	Rare	coloration des dents et/ou de la langue
	Très rare	colite hémorragique, douleurs abdominales, pyrosis, glossite, hypertrophie des papilles linguales, hypersalivation
Affections hépatobiliaires	Rare	insuffisance hépatique, hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très rare	hépatite fulminante
	Fréquent	éruption cutanée (ex. exanthémateux)
	Peu fréquent	urticaire, prurit
	Rare	nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), angio-œdème, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, dermatite exfoliative
	Très rare	hyperhydrose, modifications de la texture de la peau

<b>Classe de système d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effet indésirable</b>
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 TIENAM 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
Investigations	Très rare	gêne thoracique, asthénie/faiblesse
	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

#### *Enfants* (≥ 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.

### **4.9 Surdosage**

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

L'imipénème/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 : J01D H51

#### Mécanisme d'action

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

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

L'imipénème 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'imipénème. Elle ne possède pas d'activité antibactérienne intrinsèque et n'affecte pas l'activité antibactérienne de l'imipénème.

#### Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD)

Comme avec les autres antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, le temps durant lequel la concentration d'imipénème dépasse la CMI de la bactérie ( $T > CMI$ ) est le paramètre le mieux corrélé avec l'efficacité.

#### Mécanisme de résistance

La résistance à l'imipénème 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'imipénème peut être éliminé de façon active de la cellule par une pompe à efflux.
- Diminution de l'affinité de l'imipénème pour les PLP.
- L'imipénème 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'imipénème. Il n'existe pas de résistance croisée au niveau de la cible entre l'imipénème et les antibiotiques de la famille des quinolones, les aminosides, les macrolides et les tétracyclines.

#### Concentrations critiques

Selon l'EUCAST, les concentrations minimales inhibitrices (CMI) critiques de l'imipénème qui séparent les souches sensibles (S) des résistantes (R), sont les suivantes (v 1,1 2010-04-27) :

- *Enterobacteriaceae*<sup>1</sup> :  $S \leq 2$  mg/l,  $R > 8$  mg/l
- *Pseudomonas* sp.<sup>2</sup> :  $S \leq 4$  mg/l,  $R > 8$  mg/l
- *Acinetobacter* sp. :  $S \leq 2$  mg/l,  $R > 8$  mg/l
- *Staphylococcus* sp.<sup>3</sup> : déduite de la sensibilité à la céfoxitine
- *Enterococcus* sp. :  $S \leq 4$  mg/l,  $R > 8$  mg/l
- *Streptococcus* A, B, C, G : la sensibilité aux bêta-lactamines des streptocoques bêta-hémolytique des groupes A, B, C et G est déduite de la sensibilité à la pénicilline
- *Streptococcus pneumoniae*<sup>4</sup> :  $S \leq 2$  mg/l,  $R > 2$  mg/l
- Autres streptocoques<sup>4</sup> :  $S \leq 2$  mg/l,  $R > 2$  mg/l
- *Haemophilus influenzae*<sup>4</sup> :  $S \leq 2$  mg/l,  $R > 2$  mg/l
- *Moraxella catarrhalis*<sup>4</sup> :  $S \leq 2$  mg/l,  $R > 2$  mg/l
- *Neisseria gonorrhoeae* : les preuves sont insuffisantes pour affirmer qu'un traitement par l'imipénème est efficace sur *Neisseria gonorrhoeae*
- Anaérobies à Gram positif :  $S \leq 2$  mg/l,  $R > 8$  mg/l
- Aérobie à Gram négatif :  $S \leq 2$  mg/l,  $R > 8$  mg/l
- Concentrations critiques non liées à l'espèce<sup>5</sup> :  $S \leq 2$  mg/l,  $R > 8$  mg/l

<sup>1</sup> *Proteus* sp. et *Morganella* sp. sont considérés comme des cibles médiocres pour l'imipénème.

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

<sup>3</sup> La sensibilité des staphylocoques aux carbapénèmes est extrapolée de la sensibilité à la céfoxitine.

<sup>4</sup> Les souches ayant des CMI supérieures à la concentration critique sensible sont très rares ou n'ont pas encore été décrites. L'identification et les tests de sensibilité de ces isolats doivent être répétés et si le résultat est confirmé, la souche doit être envoyée à un laboratoire de référence. Tant qu'il n'existe pas de données sur la réponse clinique pour les isolats qui présentent une CMI supérieure à

la concentration critique supérieure actuellement définie, ceux-ci doivent être considérés comme résistants.

- 5 Les concentrations critiques non spécifiques d'espèce ont été déterminées principalement sur la base des données PK/PD et sont indépendantes de la distribution des CMI spécifiques d'espèces. Elles s'appliquent uniquement aux espèces pour lesquelles il n'existe pas de concentrations critiques spécifiques ou de notes de bas de page.

### Sensibilité

La prévalence de la résistance acquise peut varier selon la géographie et le temps pour certaines espèces : il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est nécessaire d'obtenir un avis spécialisé lorsque l'intérêt du médicament dans certains types d'infections peut être mis en cause du fait du niveau de la prévalence de la résistance locale.

<b>Espèces habituellement sensibles</b>
<b>Aérobies à Gram positif :</b>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensible à la méticilline)*
<i>Staphylococcus</i> coagulase négative (sensible à la méticilline)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Streptocoques du groupe <i>viridans</i>
<b>Aérobies à Gram négatif :</b>
<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>
<b>Anaérobies à Gram positif :</b>
<i>Clostridium perfringens</i> **
<i>Peptostreptococcus</i> sp.**
<b>Anaérobies à Gram négatif :</b>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Bacteroides</i> du groupe <i>fragilis</i>
<i>Fusobacterium</i> sp.
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
<i>Prevotella</i> sp.
<i>Veillonella</i> sp.
<b>Espèces inconstamment sensibles</b>
<b>Résistance acquise &gt; 10 % :</b>
<b>Aérobies à Gram négatif :</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

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

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

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

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Imipénème

#### *Concentrations plasmatiques*

Après une perfusion intraveineuse de TIENAM en 20 minutes chez des volontaires sains, les concentrations plasmatiques maximales d'imipénème ont été de 12 à 20 µg/ml pour la dose 250 mg/250 mg, de 21 à 58 µg/ml pour la dose 500 mg/500 mg et de 41 à 83 µg/ml pour la dose 1 000 mg/1 000 mg. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes ont été respectivement de 17 µg/ml, 39 µg/ml et 66 µg/ml après les doses de 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg et 1 000 mg/1 000 mg. A ces doses, les taux plasmatiques de l'imipénème diminuent 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 et élimination*

Lorsqu'il est administré seul, l'imipénème est métabolisé dans le rein par la déhydropeptidase-I. L'élimination urinaire a été de 5 à 40 %, avec une récupération moyenne de 15-20 % selon plusieurs études.

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

La demi-vie plasmatique de l'imipénème est d'une heure. Environ 70 % de la dose d'antibiotique administrée sont retrouvés sous forme inchangée dans les urines dans les dix heures et l'élimination urinaire de l'imipénème est ensuite indétectable. Après administration d'une dose de 500 mg/500 mg de TIENAM, la concentration urinaire d'imipénème est supérieure à 10 µg/ml jusqu'à la huitième heure. Le reste de la dose administrée est retrouvé dans les urines sous forme de métabolites dépourvus d'activité antibactérienne et l'élimination fécale est pratiquement nulle.

Aucune accumulation de l'imipénème dans le plasma ou les urines n'a été observée lorsque TIENAM a été administré à intervalles de six heures chez des patients ayant une fonction rénale normale.

## Cilastatine

### *Concentrations plasmatiques*

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

### *Distribution*

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

### *Biotransformation et élimination*

La demi-vie plasmatique de la cilastatine est d'environ une heure. Environ 70 à 80 % de la dose de cilastatine sont retrouvés sous forme inchangée dans les urines dans les 10 heures suivant l'administration de TIENAM. On ne retrouve plus de cilastatine dans les urines après la 10<sup>ème</sup> heure. 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.

## Insuffisance rénale

Après une dose intraveineuse unique de 250 mg/250 mg de TIENAM, l'aire sous la courbe (ASC) de l'imipénème est multipliée par 1,1, 1,9 et 2,7 respectivement chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine (CrCL) 50-80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), modérée (CrCL 30- < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) et sévère (CrCL < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale (CrCL > 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 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 de TIENAM administrée 24 heures après une séance d'hémodialyse, les ASC de l'imipénème 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 de TIENAM, l'élimination urinaire, la clairance rénale et la clairance plasmatique de l'imipénème 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'imipénème chez les patients présentant une insuffisance hépatique n'a pas été établie. Du fait du métabolisme hépatique limité de l'imipénème, il n'est pas attendu que sa pharmacocinétique soit modifiée par l'insuffisance hépatique. Aucune adaptation posologique n'est donc recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2).

## Population pédiatrique

La clairance (CL) et le volume de distribution (Vdss) moyens de l'imipénème ont été environ 45 % plus élevés chez les enfants et les adolescents (âgés de 3 mois à 14 ans) par rapport aux adultes. Après l'administration de 15/15 mg/kg de poids corporel d'imipénème/cilastatine à des enfants et des adolescents, l'ASC de l'imipénème 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'imipénème/cilastatine à des enfants a été 9 % plus élevée que l'exposition des adultes recevant une dose de 1 000 mg/1 000 mg.

## Sujets âgés

Chez des volontaires sains âgés (65 à 75 ans, ayant une fonction rénale normale pour leur âge), la pharmacocinétique d'une dose unique de TIENAM 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'imipénème et de la cilastatine ont été respectivement de  $91 \pm 7,0$  minutes et  $69 \pm 15$  minutes. Des administrations répétées n'ont pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de l'imipénème ou de la cilastatine et il n'a pas été observé d'accumulation de l'imipénème/cilastatine (voir rubrique 4.2).

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

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

Les études animales ont montré que la toxicité induite par l'imipénème, sous forme de molécule unique, était limitée au rein. La co-administration de cilastatine avec l'imipénème selon un rapport 1:1 a prévenu les effets néphrotoxiques de l'imipénème chez le lapin et le singe. Les données disponibles semblent indiquer que la cilastatine prévient la néphrotoxicité en empêchant l'entrée de l'imipénème dans les cellules tubulaires.

Dans une étude de tératogenèse chez la femelle singe cynomolgus gravide, l'administration d'imipénème/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. Dans les études chez la femelle singe cynomolgus gravide, lorsque l'imipénème/cilastatine sodique (approximativement à raison de 100/100 mg/kg/jour, soit environ 3 fois la dose intraveineuse quotidienne recommandée habituelle en clinique) a été administré à une vitesse de perfusion simulant l'utilisation clinique, 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'imipénème/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 des 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.

#### Après reconstitution :

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

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Ne pas congeler la solution reconstituée.

Pour les conditions de conservation après reconstitution, voir rubrique 6.3.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en verre de type I de 20 ml.

Le médicament est présenté en boîtes de 1 flacon, 10 flacons et 25 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Chaque flacon est à usage unique.

##### Reconstitution :

Le contenu de chaque flacon doit être transféré dans 100 ml d'une solution pour perfusion appropriée (voir rubriques 6.2 et 6.3) : chlorure de sodium à 0,9 %. Dans des cas exceptionnels où le chlorure de sodium à 0,9 % ne peut pas être utilisé pour des raisons cliniques, le glucose à 0,5 % sera utilisé.

Il est suggéré d'ajouter environ 10 ml de la solution pour perfusion appropriée dans le flacon. Bien agiter et transférer le mélange obtenu dans le récipient de solution pour perfusion.

**ATTENTION : LE MELANGE NE DOIT PAS ETRE UTILISE DIRECTEMENT POUR LA PERFUSION.**

Répéter la procédure avec 10 ml supplémentaires de solution pour perfusion pour garantir que tout le contenu du flacon est transféré dans la solution pour perfusion. Agiter le mélange obtenu jusqu'à ce qu'il soit limpide.

La concentration de la solution reconstituée selon le procédé ci-dessus est d'environ 5 mg/ml pour l'imipénème et la cilastatine.

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

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

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tél}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[A compléter au niveau national]

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

[A compléter au niveau national]

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[A compléter au niveau national]

## **ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOITE**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

TIENAM et noms associés (voir Annexe I), 500 mg/500 mg, poudre pour solution pour perfusion  
[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]  
Imipénème/cilastatine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

[A compléter au niveau national]  
Chaque flacon contient : imipénème acide équivalant à 500 mg d'imipénème anhydre et cilastatine sodique équivalant à 500 mg de cilastatine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Bicarbonate de sodium (E500)

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution pour perfusion.  
1 flacon  
10 flacons  
25 flacons

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie intraveineuse après reconstitution.  
A usage unique.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP.

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Après reconstitution : les solutions diluées doivent être utilisées immédiatement. L'intervalle de temps entre le début de la reconstitution et la fin de la perfusion intraveineuse ne devra pas dépasser 2 heures. Ne pas congeler.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tél}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[A compléter au niveau national]

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[A compléter au niveau national]

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**ETIQUETTE DU FLACON**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

TIENAM et noms associés (voir Annexe I), 500 mg/500 mg, poudre pour solution pour perfusion  
[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]  
Imipénème/cilastatine  
Voie intraveineuse.

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon contient : 500 mg d'imipénème et 500 mg de cilastatine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Bicarbonate de sodium (E500)

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution pour perfusion.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
IV, usage unique.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP.

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
Après reconstitution : A utiliser dans les 2 heures.  
Ne pas congeler.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tél}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[A compléter au niveau national]

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[A compléter au niveau national]

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**NOTICE**

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

### **TIENAM et noms associés (voir Annexe I), 500 mg/500 mg, poudre pour solution pour perfusion**

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

#### **Imipénème/cilastatine**

#### **Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.**

- Gardez cette notice, Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

#### **Dans cette notice :**

1. Qu'est-ce que TIENAM et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser TIENAM
3. Comment utiliser TIENAM
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver TIENAM
6. Informations supplémentaires

### **1. QU'EST-CE QUE TIENAM ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE**

TIENAM appartient à un groupe d'antibiotiques appelés carbapénèmes. Il agit en tuant de nombreuses bactéries (ou germes) qui sont responsables d'infections dans différentes parties du corps chez les adultes et enfants de 1 an et plus.

#### **Traitement**

Votre médecin a prescrit TIENAM parce que vous présentez une (ou plusieurs) des infections suivantes :

- infections compliquées dans l'abdomen,
- infections des poumons (pneumonies),
- infections que vous pouvez attraper pendant ou après l'accouchement,
- infections compliquées des voies urinaires,
- infections compliquées de la peau et des tissus mous.

TIENAM peut être utilisé chez les patients ayant une diminution importante du taux de globules blancs dans le sang et qui présentent une fièvre pouvant être liée à une infection bactérienne.

TIENAM peut être utilisé pour traiter une infection bactérienne du sang pouvant être associée à une des infections mentionnées ci-dessus.

### **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER TIENAM**

#### **N'utilisez jamais TIENAM**

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'imipénème, à la cilastatine ou à l'un des autres composants contenus dans TIENAM.

- si vous êtes allergique (hypersensible) à d'autres antibiotiques tels que les pénicillines, les céphalosporines ou les carbapénèmes.

### **Faites attention avec TIENAM**

Informez votre médecin de tout problème médical que vous avez ou avez eu, en particulier :

- allergies à des médicaments, notamment à des antibiotiques (réactions allergiques de survenue brutale, mettant en danger la vie du malade et nécessitant un traitement médical immédiat),
- colite ou toute autre maladie gastro-intestinale,
- troubles du système nerveux central tels que tremblements localisés ou crises épileptiques,
- problèmes de foie, de rein ou des voies urinaires.

Vous pouvez avoir un test positif (test de Coombs) qui indique la présence d'anticorps capables de détruire vos globules rouges. Votre médecin en discutera avec vous.

Informez votre médecin si vous prenez des médicaments appelés acide valproïque ou valproate de sodium (voir **Prise d'autres médicaments** ci-dessous).

#### *Enfants*

TIENAM est déconseillé chez les enfants âgés de moins de 1 an ou chez les enfants présentant des problèmes de rein.

### **Prise d'autres médicaments**

Si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Informez votre médecin si vous prenez du ganciclovir, qui est utilisé pour traiter certaines infections virales.

De même, informez votre médecin si vous prenez de l'acide valproïque ou du valproate de sodium (utilisés pour traiter l'épilepsie, les troubles bipolaires, la migraine ou la schizophrénie) ou des fluidifiants du sang comme la warfarine.

Votre médecin déterminera si TIENAM doit être administré en association avec ces médicaments.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou si vous envisagez une grossesse, il est important d'informer votre médecin avant de recevoir TIENAM. TIENAM n'a pas été étudié chez la femme enceinte. TIENAM ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le médecin considère que le bénéfice potentiel pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Si vous allaitez ou si vous avez l'intention d'allaiter, il est important d'informer votre médecin avant de recevoir TIENAM. De faibles quantités de ce médicament peuvent passer dans le lait maternel et avoir des effets nocifs pour l'enfant. Par conséquent, votre médecin déterminera si vous devez recevoir TIENAM pendant que vous allaitez.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Certains effets indésirables associés à ce médicament (tels que voir, entendre ou sentir des choses qui n'existent pas (hallucinations), étourdissements, somnolence et sensations vertigineuses) peuvent altérer l'aptitude de certains patients à conduire ou à utiliser des machines (voir rubrique 4).

### **Information importante concernant certains composants de TIENAM**

Ce médicament contient environ 1,6 mEq (environ 37,6 mg) de sodium par dose de 500 mg, information à prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

### **3. COMMENT UTILISER TIENAM**

TIENAM sera préparé et administré par un médecin ou un autre professionnel de santé. Votre médecin déterminera quelle est la dose de TIENAM nécessaire.

#### Adultes et adolescents

La dose habituelle de TIENAM chez les adultes et adolescents est de 500 mg/500 mg toutes les 6 heures ou 1 000 mg/1 000 mg toutes les 6 ou 8 heures. Votre médecin pourra diminuer cette dose si vous souffrez de problèmes rénaux ou si vous pesez moins de 70 kg.

#### Enfants

La dose habituelle chez les enfants âgés de 1 an et plus est de 15/15 ou 25/25 mg/kg/dose toutes les 6 heures. TIENAM est déconseillé chez les enfants en dessous de 1 an et chez les enfants ayant des problèmes de rein.

#### Mode d'administration

TIENAM est administré par voie intraveineuse (dans une veine) en 20 à 30 minutes pour une dose ≤ 500 mg/500 mg ou en 40 à 60 minutes pour une dose > 500 mg/500 mg.

#### **Si vous avez reçu plus de TIENAM que vous n'auriez dû**

Les symptômes d'un surdosage peuvent inclure convulsions, confusion, tremblements, nausées, vomissements, diminution de la pression artérielle et ralentissement des battements cardiaques. Si vous pensez que l'on vous a administré une dose trop élevée de TIENAM, parlez-en immédiatement à votre médecin ou à un autre professionnel de santé.

#### **Si vous n'avez pas reçu une dose de TIENAM**

Si vous pensez qu'une dose a été omise, parlez-en immédiatement à votre médecin ou à un autre professionnel de santé.

Vous ne devez pas recevoir une dose double pour compenser la dose qui a été oubliée.

#### **Si vous arrêtez d'utiliser TIENAM**

Vous ne devez pas arrêter le traitement par TIENAM sans l'avis de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

### **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS**

Comme tous les médicaments, TIENAM peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La fréquence des effets indésirables mentionnés ci-dessous est définie selon la convention suivante :

- très fréquent : affecte plus de 1 patient sur 10,
- fréquent : affecte de 1 à 10 patients sur 100,
- peu fréquent : affecte de 1 à 10 patients sur 1 000,
- rare : affecte de 1 à 10 patients sur 10 000,
- très rare : affecte moins de 1 patient sur 10 000,
- fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

### Fréquent

- nausées, vomissements, diarrhée. Les nausées et vomissements semblent plus fréquents chez les patients avec un faible nombre de globules blancs,
- gonflement et rougeur le long d'une veine qui est extrêmement sensible au toucher,
- éruption cutanée,
- anomalie de la fonction hépatique détectée par des examens de sang,
- augmentation du nombre de certains globules blancs dans le sang.

### Peu fréquent

- rougeur de la peau localisée,
- douleur localisée et formation d'un nodule ferme au site d'injection,
- démangeaisons de la peau,
- urticaire,
- fièvre,
- troubles sanguins affectant certains éléments du sang et détectés généralement par les analyses de sang (les symptômes peuvent être : fatigue, pâleur de la peau et bleu persistant après une blessure),
- anomalies de la fonction rénale, hépatique ou sanguine détectées par les analyses de sang,
- tremblements et contractions musculaires incontrôlables,
- convulsions,
- troubles psychiques (tels que sautes d'humeur et altération du jugement),
- sensation de voir, entendre ou sentir des choses qui n'existent pas (hallucinations),
- confusion,
- étourdissements, somnolence,
- tension artérielle basse.

### Rare

- réactions allergiques incluant éruption cutanée, gonflement du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge (avec des difficultés pour respirer ou avaler) et/ou tension artérielle basse. **Si ces effets indésirables surviennent pendant ou après l'administration de TIENAM, le médicament doit être arrêté et votre médecin doit être contacté immédiatement,**
- décollement de la peau (nécrolyse épidermique toxique, ou syndrome de Lyell),
- réactions cutanées sévères (syndrome de Stevens-Johnson et érythème polymorphe),
- éruption cutanée sévère avec chute de la peau et des cheveux (dermatite exfoliative),
- infection fongique (candidose),
- coloration des dents et/ou de la langue,
- inflammation du côlon avec diarrhée sévère,
- troubles du goût,
- incapacité du foie à effectuer ses fonctions normales,
- inflammation du foie,
- incapacité des reins à effectuer leurs fonctions normales,
- modification du volume des urines, modifications de la couleur des urines,

- atteinte du cerveau, sensation de picotements, tremblements localisés,
- perte d'audition.

#### **Très rare**

- dysfonctionnement majeur du foie dû à une inflammation (hépatite fulminante),
- inflammation de l'estomac ou de l'intestin (gastro-entérite),
- inflammation de l'intestin avec diarrhée sanglante (colite hémorragique),
- langue rouge et gonflée, grossissement des papilles sur la langue donnant à celle-ci un aspect « chevelu », brûlures d'estomac, mal de gorge, augmentation de la production de salive,
- douleurs gastriques,
- sensations de vertiges, maux de tête,
- sifflements ou bourdonnements dans les oreilles (acouphènes),
- douleur dans plusieurs articulations, faiblesse,
- rythme cardiaque irrégulier, avec des battements de cœur forts ou rapides,
- gêne dans la poitrine, difficultés pour respirer, respiration anormalement rapide et superficielle, douleurs cervicales,
- bouffées de chaleur, coloration bleuâtre du visage et des lèvres, modifications de la texture de la peau, transpiration excessive,
- démangeaisons de la vulve chez les femmes,
- modifications des quantités de cellules du sang,
- aggravation d'une maladie rare associée à une faiblesse musculaire (aggravation d'une myasthénie).

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

### **5. COMMENT CONSERVER TIENAM**

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

Ne pas utiliser TIENAM après la date de péremption mentionnée sur le flacon. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Après reconstitution : la solution diluée doit être utilisée immédiatement. L'intervalle de temps entre le début de la reconstitution et la fin de la perfusion intraveineuse ne devra pas dépasser 2 heures.

Ne pas congeler la solution reconstituée.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

### **6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES**

#### **Que contient TIENAM**

- Les substances actives sont : imipénème et cilastatine. Chaque flacon contient de l'imipénème monohydraté équivalant à 500 mg d'imipénème anhydre et de la cilastatine sodique équivalant à 500 mg de cilastatine.
- L'autre composant est : bicarbonate de sodium.

### **Qu'est-ce que TIENAM et contenu de l'emballage extérieur**

TIENAM est une poudre blanche à jaune clair pour perfusion, présentée dans un flacon en verre. Boîtes de 1, 10 ou 25 flacons. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant**

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

### **Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :**

Autriche : Zienam  
Belgique : Tienam  
Bulgarie : Tienam  
République Tchèque : Tienam  
Estonie : TIENAM I.V.  
Finlande : TIENAM  
France : TIENAM  
Allemagne : ZIENAM  
Grèce : Primaxin  
Hongrie : Tienam  
Islande : Tienam  
Irlande : Primaxin IV  
Italie : TIENAM (20 ml), IMIPEM (20 ml) and TENACID (20 ml)  
Lettonie : TIENAM I.V.  
Lituanie : TIENAM I.V.  
Luxembourg : Tienam  
Malte : Primaxin IV  
Pays-Bas : TIENAM I.V.  
Norvège : Tienam  
Pologne : TIENAM  
Portugal : Tienam IV  
Roumanie : TIENAM IV  
Slovaquie : TIENAM i.v.  
Slovénie : CONET  
Espagne : TIENAM IV  
Suède : Tienam  
Royaume-Uni : Primaxin IV

### **La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}**

[A compléter au niveau national]

---

### **Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :**

Chaque flacon est à usage unique.

#### **Reconstitution**

Le contenu de chaque flacon doit être transféré dans 100 ml d'une solution pour perfusion appropriée (voir **Incompatibilités** et **Après reconstitution** : chlorure de sodium à 0,9 %). Dans des cas exceptionnels où le

chlorure de sodium à 0,9 % ne peut pas être utilisé pour des raisons cliniques, le glucose à 0,5 % sera utilisé.

Une procédure recommandée consiste à ajouter environ 10 ml de la solution pour perfusion appropriée dans le flacon. Bien agiter et transférer le mélange obtenu dans le récipient de solution pour perfusion.

**ATTENTION : LE MELANGE NE DOIT PAS ETRE UTILISE DIRECTEMENT POUR LA PERFUSION.**

Répéter la procédure avec 10 ml supplémentaires de solution pour perfusion pour garantir que tout le contenu du flacon est transféré dans la solution pour perfusion. Agiter le mélange obtenu jusqu'à ce qu'il soit limpide.

La concentration de la solution reconstituée selon le procédé ci-dessus est d'environ 5 mg/ml pour l'imipénème et la cilastatine.

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

### **Incompatibilités**

Ce médicament est chimiquement incompatible avec le lactate et ne doit pas être reconstitué dans des 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 **Reconstitution**.

### **Après reconstitution**

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

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