

MONOGRAPHIE

PRIMAXIN®

(imipénem-cilastatine sodique pour injection, USP)

Perfusion intraveineuse

ANTIBIOTIQUE

MERCK FROSST CANADA LTÉE
KIRKLAND, QUÉBEC, CANADA

Date de révision :
le 18 février 2008

Numéro de la demande : 118199
1128-a,2,08

PRIMAXIN® est une marque déposée de Merck & Co., Inc., utilisée sous licence.

PRIMAXIN®

(imipénem-cilastatine sodique pour injection, USP)

Perfusion intraveineuse

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antibiotique

ACTION

L'imipénem exerce une action bactéricide en inhibant la synthèse de la paroi cellulaire des bactéries aérobies et anaérobies à Gram positif et à Gram négatif.

PRIMAXIN® (imipénem-cilastatine sodique) est formé de deux constituants : 1) l'imipénem, un dérivé de la thiénamycine, antibiotique de la famille des carbapénems et 2) la cilastatine sodique, un inhibiteur spécifique de la déshydropeptidase-I, enzyme rénale qui métabolise et inactive l'imipénem. La cilastatine bloque le catabolisme de l'imipénem dans le rein, de telle sorte que l'administration concomitante d'imipénem et de cilastatine permet d'obtenir des concentrations bactéricides d'imipénem dans l'urine.

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

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

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

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

1. Infections des voies respiratoires inférieures
2. Infections urinaires
3. Infections intra-abdominales
4. Infections gynécologiques
5. Septicémies
6. Endocardites causées par *Staphylococcus aureus*
7. Infections ostéo-articulaires
8. Infections des structures cutanées

PRIMAXIN® n'est pas indiqué pour le traitement de la méningite.

Aérobies à Gram positif

- *Listeria monocytogenes*
- *Nocardia asteroides*
- *Staphylococcus* spp. (sauf plusieurs souches méthicillino-résistantes)
- *Streptococcus* spp. (sauf *S. faecium*)

Aérobies à Gram négatif

- *Acinetobacter* spp.
- *Citrobacter* spp.
- *Enterobacter* spp.
- *Escherichia coli*
- *Haemophilus influenzae*
- *Haemophilus parainfluenzae*
- *Klebsiella* spp.
- *Morganella morganii*
- *Neisseria* spp.
- *Proteus* spp. (indole positif et indole négatif)
- *Providencia* spp.
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia marcescens*

Anaérobies à Gram positif

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

PRIMAXIN® est une marque déposée de Merck & Co., Inc., utilisés sous licence.

Anaérobies à Gram négatif

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

CONTRE-INDICATIONS

PRIMAXIN® (imipénem-cilastatine sodique) est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité reconnue à l'un ou l'autre de ses composants.

MISES EN GARDE

IL FAUT USER DE PRUDENCE LORSQU'ON ADMINISTRE PRIMAXIN® (imipénem-cilastatine sodique) À DES PATIENTS AYANT DÉJÀ PRÉSENTÉ UNE FORME QUELCONQUE D'ALLERGIE, PRINCIPALEMENT DANS LES CAS D'HYPERSENSIBILITÉ À DES MÉDICAMENTS CHIMIQUEMENT APPARENTÉS. CESSER LE TRAITEMENT DÈS L'APPARITION D'UNE RÉACTION ALLERGIQUE À PRIMAXIN®. DANS LES RÉACTIONS GRAVES D'HYPERSENSIBILITÉ, L'ADMINISTRATION D'ÉPINÉPHRINE AINSI QUE LE RECOURS À D'AUTRES MESURES D'URGENCE PEUVENT ÊTRE NÉCESSAIRES.

Colite pseudomembraneuse

Des cas de colite pseudomembraneuse ont été associés à l'administration de PRIMAXIN®. On doit donc envisager une telle possibilité chez les patients souffrant de diarrhée pendant ou après le traitement. Le degré d'atteinte de la colite pseudomembraneuse peut être léger, modéré ou assez grave pour menacer le pronostic vital.

Dans les cas bénins de colite pseudomembraneuse, on peut obtenir une rémission spontanée avec le retrait du médicament seulement. Dans les cas plus graves, les diverses mesures thérapeutiques peuvent comporter au besoin une sigmoïdoscopie, les tests bactériologiques appropriés, l'administration complémentaire de liquides, d'électrolytes et de protéines et le recours à un médicament comme la vancomycine administrée par voie orale. Les autres causes possibles de colite doivent également être recherchées.

PRÉCAUTIONS

Généralités

L'utilisation prolongée de PRIMAXIN® (imipénem-cilastatine sodique) peut entraîner la prolifération de micro-organismes résistants. Il faut par conséquent procéder à des évaluations périodiques du patient et, en cas de surinfection, prendre les mesures qui s'imposent.

Des réactions défavorables du système nerveux central (SNC) telles que myoclonie, confusion mentale ou convulsions ont été rapportées avec PRIMAXIN®, principalement lorsque la posologie administrée a excédé la dose recommandée en fonction du poids et de la fonction rénale du patient. Ces réactions sont principalement survenues chez des patients présentant des troubles du SNC (par exemple lésions cérébrales ou antécédents de convulsions) ou une fonction rénale altérée, ou les deux à la fois. Dans de rares cas toutefois, aucun trouble sous-jacent du SNC identifié ou avéré n'était présent. Il est fortement conseillé d'observer la posologie recommandée, particulièrement chez les patients présentant des facteurs reconnus comme prédisposant aux convulsions (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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

Insuffisance rénale

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

Grossesse

L'utilisation de PRIMAXIN® durant la grossesse n'a pas été étudiée, aussi ne doit-on administrer PRIMAXIN® aux femmes enceintes que si le recours à cet antibiotique s'impose. Il faut soupeser les bienfaits escomptés en regard des risques éventuels lorsque ce médicament est administré aux femmes en âge de procréer.

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

Allaitement

De l'imipénem a été décelé dans le lait maternel humain. Si l'on juge que l'administration de PRIMAXIN® est absolument nécessaire, la patiente devrait cesser d'allaiter.

Utilisation chez les enfants

L'efficacité et l'innocuité de PRIMAXIN® chez les enfants ayant moins de 3 mois n'ont pas encore été établies; par conséquent, PRIMAXIN® ne devrait pas être administré aux enfants appartenant à ce groupe d'âge.

Interactions médicamenteuses

Interactions médicament-médicament

On a rapporté des crises d'épilepsie généralisée chez les patients qui ont reçu à la fois du ganciclovir et PRIMAXIN®. Ces médicaments ne doivent donc pas être administrés conjointement à moins que les effets bénéfiques potentiels surpassent les risques éventuels.

Une réduction des taux sériques d'acide valproïque, accompagnée dans certains cas de crises d'épilepsie, a été rapportée après la commercialisation du produit chez les patients recevant en concomitance des antibiotiques de la famille des carbapénems, y compris l'imipénem, et de l'acide valproïque. Il convient d'exercer une surveillance étroite des taux sériques d'acide valproïque si l'on envisage d'administrer de l'imipénem chez les patients traités au moyen d'acide valproïque.

L'administration concomitante de PRIMAXIN® et de probénécide n'a donné lieu qu'à une faible augmentation des concentrations sériques et de la demi-vie plasmatique de l'imipénem. Il n'est donc pas recommandé d'administrer du probénécide avec PRIMAXIN®.

PRIMAXIN® ne doit pas être reconstitué ou mélangé avec d'autres préparations antibiotiques. PRIMAXIN® a été administré conjointement avec certains antibiotiques, comme les aminosides.

Rien ne permet de penser que l'administration concomitante de PRIMAXIN® et d'une autre bêta-lactamine présente un avantage thérapeutique quelconque.

RÉACTIONS DÉFAVORABLES

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

Réactions locales

Les réactions défavorables locales rapportées comme peut-être, probablement ou certainement reliées à l'administration de PRIMAXIN® étaient les suivantes :

| | Fréquence (%) |
|----------------------------|---------------|
| Phlébite/thrombophlébite | 1,7 |
| Veine perfusée douloureuse | 0,6 |
| Veine indurée | 0,2 |
| Veine perfusée infectée | 0,1 |

Réactions générales

Sur le plan clinique, les réactions défavorables rapportées comme peut-être, probablement ou certainement reliées à l'administration de PRIMAXIN® étaient les suivantes :

| | Fréquence (%) |
|--|---------------|
| Appareil digestif | |
| Nausées | 2,0 |
| Diarrhée | 1,7 |
| Vomissements | 1,6 |
| Hyperplasie des papilles linguales | 0,2 |
| Colite pseudomembraneuse (voir MISES EN GARDE) | 0,1 |
| Colite hémorragique | < 0,1 |
| Gastro-entérite | < 0,1 |
| Douleur abdominale | < 0,1 |
| Glossite | < 0,1 |
| Pyrosis | < 0,1 |
| Douleur pharyngée | < 0,1 |
| Ptyalisme | < 0,1 |
| SNC | |
| Fièvre | 0,4 |
| Étourdissements | 0,3 |
| Convulsions (voir PRÉCAUTIONS) | 0,2 |
| Somnolence | 0,2 |
| Confusion | 0,2 |
| Myoclonie | 0,1 |
| Vertiges | 0,1 |
| Céphalées | 0,1 |
| Encéphalopathie | < 0,1 |
| Paresthésie | < 0,1 |
| Sens | |
| Surdité transitoire chez les patients présentant une atteinte auditive | < 0,1 |
| Acouphène | < 0,1 |
| Appareil respiratoire | |
| Dyspnée | 0,1 |
| Hyperventilation | < 0,1 |
| Douleur au niveau de la colonne dorsale | < 0,1 |
| Appareil cardiovasculaire | |
| Hypotension | 0,4 |
| Palpitations | 0,1 |
| Tachycardie | < 0,1 |
| Reins | |
| Oligurie/anurie | < 0,1 |
| Polyurie | < 0,1 |

Peau

| | |
|-------------------------------------|-------|
| Éruption | 0,9 |
| Prurit | 0,3 |
| Urticaire | 0,2 |
| Modifications de la texture cutanée | 0,1 |
| Çandiose | 0,1 |
| Erythème polymorphe | < 0,1 |
| Œdème du visage | < 0,1 |
| Bouffées vasomotrices | < 0,1 |
| Cyanose | < 0,1 |
| Hyperhidrose | < 0,1 |
| Prurit vulvaire | < 0,1 |

Organisme entier

| | |
|--------------------|-------|
| Polyarthralgie | < 0,1 |
| Asthénie/faiblesse | < 0,1 |

Valeurs anormales des épreuves de laboratoire

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

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

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

Électrolytes : hyponatrémie, hyperkaliémie, hyperchlorémie.

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

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

Réactions défavorables rapportées après la commercialisation du produit

Les réactions défavorables suivantes ont été rapportées depuis la commercialisation du produit, sans que l'on n'ait pu toutefois établir si elles avaient une relation de cause à effet avec le médicament. Néanmoins, cette possibilité ne peut être exclue. Dans le but d'attirer l'attention des médecins et des pharmaciens sur ces effets, une liste de ces réactions a été dressée :

- Insuffisance rénale aiguë. Le rôle joué par PRIMAXIN® dans l'altération de la fonction rénale est difficile à évaluer étant donné que des facteurs prédisposant à une urémie extrarénale ou à une insuffisance rénale étaient généralement présents.
- Réactions anaphylactiques
- Dépression de la moelle osseuse
- Dermatite exfoliative
- Hallucinations
- Perte auditive
- Anémie hémolytique
- Insuffisance hépatique
- Hépatite
- Hépatite fulminante
- Pancytopenie
- Troubles psychiques
- Coloration des dents
- Syndrome de Stevens-Johnson
- Altération du goût
- Nécro-épidermolyse bulleuse aiguë
- Décoloration de l'urine

SURDOSAGE

On ne dispose pas encore de données concernant le surdosage. PRIMAXIN® (imipénem-cilastatine sodique) est éliminé par hémodialyse.

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Les recommandations posologiques de PRIMAXIN® (imipénem-cilastatine sodique) correspondent à la quantité d'imipénem qui doit être administrée en perfusion intraveineuse seulement. Une quantité équivalente de cilastatine est également présente dans la solution.

On doit déterminer la posologie de PRIMAXIN® en fonction de la gravité de l'infection, de la fonction rénale, du poids corporel, de la sensibilité des micro-organismes en cause et de l'état général du patient. Les doses indiquées correspondent à un poids corporel de 70 kg.

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

Posologie chez l'adulte

La posologie quotidienne recommandée varie entre 1 et 2 g, fractionnés en doses égales, toutes les 6 ou 8 heures (voir tableau 1).

TABLEAU 1
POSOLOGIE DE PRIMAXIN® CHEZ L'ADULTE

| Gravité de l'infection | Administration I.V. | | |
|--|---------------------|------------------------|------------------|
| | Dose d'imipénem | Intervalle posologique | Dose quotidienne |
| Légère | 250 mg | 6 h | 1,0 g |
| Modérée | 500 mg | 8 h | 1,5 g |
| Grave (bactéries sensibles) | 500 mg | 6 h | 2,0 g |
| Infections graves* dues à des bactéries moins sensibles ou qui menacent le pronostic vital | 1 000 mg | 8 h | 3,0 g |
| | 1 000 mg | 6 h | 4,0 g |

*Principalement certaines souches de *P. aeruginosa*.

La posologie quotidienne maximale est de 50 mg/kg, mais ne doit pas dépasser 4 g.

Personnes âgées

Chez les personnes âgées dont la fonction rénale est normale, la posologie recommandée de PRIMAXIN® est la même que celle indiquée pour les adultes (voir ci-dessus). Les valeurs de l'azote uréique sanguin (BUN) ou de la créatinine seules peuvent ne pas permettre l'évaluation précise de l'état de la fonction rénale chez les personnes âgées; on recommande plutôt de déterminer le taux de clairance de la créatinine pour pouvoir établir correctement la posologie chez ces patients.

Adultes atteints d'insuffisance rénale

On ne doit pas administrer PRIMAXIN® aux patients dont la clairance de la créatinine est ≤ 5 mL/min/1,73 m² ($\leq 0,08$ mL/s/1,73 m²), à moins qu'ils ne soient soumis à une hémodialyse dans les 48 heures. L'imipénem et la cilastatine sont tous les deux éliminés du sang durant l'hémodialyse. PRIMAXIN® doit être administré après une séance d'hémodialyse puis à intervalles de 12 heures. Les patients hémodialysés, et spécialement ceux ayant déjà présenté des troubles du SNC, doivent faire l'objet d'une surveillance particulière; on recommande d'administrer PRIMAXIN® aux patients hémodialysés seulement lorsque les bienfaits l'emportent sur les risques éventuels de convulsions (voir PRÉCAUTIONS). Les données actuelles sont encore insuffisantes pour recommander l'utilisation de PRIMAXIN® chez les patients soumis à la dialyse péritonéale.

TABLEAU 2
POSOLOGIE MAXIMALE DE PRIMAXIN® SELON L'ÉTAT DE LA FONCTION RÉNALE

| Fonction rénale | Clairance de la créatinine mL/min/1,73 m ² (mL/s/1,73 m ²) | POSOLOGIE QUOTIDIENNE MAXIMALE infections par des bactéries sensibles | POSOLOGIE QUOTIDIENNE MAXIMALE infections par des bactéries moins sensibles** |
|------------------|---|---|---|
| Atteinte légère | 31 - 70 (0,52 - 1,17) | 1,5 g (0,5 g toutes les 8 h) | 2,0 g (0,5 g toutes les 6 h) |
| Atteinte modérée | 21 - 30 (0,35 - 0,50) | 1,0 g (0,5 g toutes les 12 h) | 1,5 g (0,5 g toutes les 8 h) |
| Atteinte grave* | 0 - 20 (0 - 0,33) | 0,5 g (0,25 g toutes les 12 h) | 1,0 g (0,5 g toutes les 12 h) |

*Chez les patients dont la clairance de la créatinine se situe entre 6 et 20 mL/min/1,73 m² (0,1 à 0,3 mL/s/1,73 m²), la posologie recommandée est la moindre des valeurs suivantes, soit 250 mg, soit 3,5 mg/kg, administrés toutes les 12 heures, pour la plupart des bactéries pathogènes. Si l'on utilise chez ces patients la dose de 500 mg, le risque de convulsions peut augmenter.

**Principalement certaines souches de *P. aeruginosa*.

On doit procéder à une réduction additionnelle proportionnelle de la dose administrée chez les patients dont le poids corporel est < 70 kg.

Dans les cas où l'on ne connaît que le taux de créatinine sérique, on peut calculer la clairance de la créatinine (en mL/min) en utilisant la formule suivante qui tient compte du sexe, du poids et de l'âge du sujet. Le taux de créatinine sérique devrait refléter l'équilibre dynamique de la fonction rénale.

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

$$\text{Femme : } 0,85 \times \text{valeur obtenue ci-dessus}$$

Dans le cas où l'on utilise les unités du Système international (SI), la valeur calculée de la clairance de la créatinine (en mL/s) peut être déterminée d'après la formule suivante :

$$\text{Homme : } \frac{(\text{poids maigre, kg}) \times (140 - \text{âge}) \times 1,4736}{72 \times \text{taux de créatinine sérique } (\mu\text{mol/L})}$$

$$\text{Femme : } \frac{(\text{poids maigre, kg}) \times (140 - \text{âge}) \times 1,2526}{72 \times \text{taux de créatinine sérique } (\mu\text{mol/L})}$$

PRIMAXIN® est éliminé par hémodialyse. Après chaque séance de dialyse, le régime posologique doit être repris.

Nourrissons et enfants

La posologie quotidienne totale recommandée de PRIMAXIN® chez les enfants et les nourrissons de 3 mois ou plus est de 60 à 100 mg/kg de poids corporel, fractionnés en 4 doses égales administrées toutes les 6 heures. On doit utiliser les doses les plus élevées chez les nourrissons et les jeunes enfants. La posologie quotidienne totale ne doit pas dépasser 2 g. Les données cliniques actuelles ne nous permettent pas d'établir une posologie optimale chez les nourrissons et les enfants dont la fonction rénale est altérée.

PRIMAXIN® n'est pas recommandé pour le traitement de la méningite. Si l'on soupçonne la présence d'une méningite, il faut utiliser un antibiotique approprié.

Les enfants atteints d'une septicémie peuvent prendre PRIMAXIN®, sauf si l'on croit qu'ils souffrent d'une méningite.

Administration

MISE EN GARDE : LE CONTENU DU FLACON NE DOIT PAS ÊTRE ADMINISTRÉ DIRECTEMENT.

Les doses reconstituées de 250 mg et de 500 mg doivent être administrées en perfusion intraveineuse sur une période de 20 à 30 minutes, et la dose de 1 000 mg, sur une période de 40 à 60 minutes. On recommande de diminuer le débit de perfusion chez les patients qui deviennent nauséux durant l'administration (pour la reconstitution des solutions, voir RECONSTITUTION sous la rubrique DONNÉES PHARMACEUTIQUES).

DONNÉES PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCES MÉDICAMENTEUSES

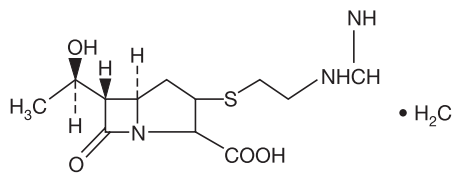
Dénomination commune : imipénem-cilastatine sodique pour injection

Noms chimiques :

Imipénem

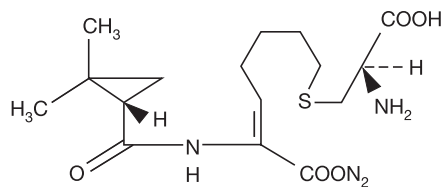
acide (5*R*,6*S*)-3-[[2-(formimidoylamino)éthyl]thio]-6-[[*R*]-1-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ène-2-carboxylique monohydraté

Formules développées :



Cilastatine sodique

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



Formules moléculaires :

C₁₂H₁₇N₃O₄S•H₂O

Poids moléculaires :

317,37

Descriptions :

L'imipénem est un composé cristallin non hygroscopique, de couleur blanc cassé. Il est peu soluble dans l'eau et légèrement soluble dans le méthanol.

Composition :

PRIMAXIN® est constitué d'imipénem et de cilastatine sodique dans une proportion de 1:1, poids sur poids et renferme du bicarbonate de sodium comme tampon.

RECONSTITUTION

PRIMAXIN® est offert en flacon de deux types, dont l'un est compatible avec le système ADD-Vantage*, renfermant après reconstitution soit 250 mg, soit 500 mg d'imipénem sous forme hydratée et de cilastatine sous forme de sel sodique.

a) Flacons : PRIMAXIN®

Le contenu des flacons doit d'abord être dilué de façon à obtenir une suspension, puis transféré dans 100 mL d'une solution de perfusion appropriée.

On recommande de transférer dans le flacon de PRIMAXIN® environ 10 mL prélevés à même les 100 mL de la solution de perfusion choisie (voir la liste des solutés pour reconstitution et perfusion intraveineuse sous la rubrique **COMPATIBILITÉ ET STABILITÉ**). Bien agiter. Remettre les 10 mL de suspension obtenue dans le flacon contenant les 90 mL restants de la solution de perfusion.

Répéter l'opération en rinçant le flacon avec 10 mL de la suspension diluée de façon à s'assurer que tout le contenu du flacon a été transféré.

MISE EN GARDE : LE CONTENU DU FLACON NE DOIT PAS ÊTRE ADMINISTRÉ DIRECTEMENT.

b) Flacons compatibles avec le système ADD-Vantage* – PRIMAXIN®

Pour administrer PRIMAXIN® au moyen du système ADD-Vantage*, ajouter directement la poudre stérile PRIMAXIN® à un sac de diluant unidose ADD-Vantage*.

*Marque déposée des Laboratoires Abbott

SOLUTÉS SERVANT À LA RECONSTITUTION

Utiliser les sacs de diluant ADD-Vantage* des Laboratoires Abbott renfermant 100 mL ou 250 mL d'un des solutés suivants :

dextrose à 5 % pour injection ou
chlorure de sodium à 0,9 % pour injection

Mode de reconstitution

TABLEAU DE RECONSTITUTION

| Teneur | Quantité de diluant à ajouter (mL) [†] | Volume approximatif à retirer (mL) | Concentration moyenne approximative (mg/mL) |
|---------|---|------------------------------------|---|
| 250/250 | 100 ou 250 | 100 ou 250 | 2,5 ou 1,0 |
| 500/500 | 100 ou 250 | 100 ou 250 | 5,0 ou 2,0 |

[†] Agiter pour dissoudre et laisser reposer jusqu'à ce que la solution soit limpide.

Voir **MODE D'EMPLOI** (Système ADD-Vantage*)

MODE D'EMPLOI (Système ADD-Vantage*)

Pour ouvrir le suremballage

Séparer les coins du suremballage et retirer le sac de diluant. Si les parois du sac sont légèrement opaques, c'est qu'elles ont absorbé de l'humidité au cours de la stérilisation. Il s'agit d'un effet normal, qui ne modifie en rien la qualité ou l'innocuité de la solution. Cette opacité diminuera graduellement.

Pour joindre le flacon au sac de diluant

(Utiliser une technique aseptique)

1. Enlever les capuchons du flacon et du sac en procédant de la façon suivante :

- a) Pour enlever le capuchon du flacon, saisir l'anneau d'ouverture et le tirer vers le bas de façon à déchirer le plastique (FIGURE 1). Tirer alors l'anneau de côté jusqu'à la moitié du capuchon environ, puis vers le haut, entraînant le capuchon (FIGURE 2).



Fig. 1



Fig. 2

- b) Pour enlever le capuchon du sac de diluant, saisir l'anneau d'ouverture par la languette, le tirer vers le haut afin de rompre les trois points d'attache, et continuer de le tirer pour enlever complètement le capuchon (FIGURE 3).



Fig. 3

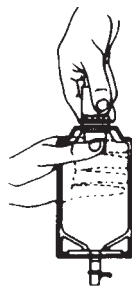


Fig. 4

2. Joindre le flacon au sac en le vissant jusqu'au bout, c'est-à-dire environ $\frac{1}{2}$ tour (180°) après le premier clic audible (FIGURE 4). ON DOIT VISSER LE FLACON À BLOC POUR ASSURER L'ÉTANCHEITÉ DE L'ENSEMBLE. Le clic sonore ne confirme pas l'étanchéité : il faut tourner le flacon jusqu'au bout. **À NOTER** : Une fois le flacon en place, ne pas essayer de l'enlever (FIGURE 4).
3. Vérifier de nouveau si le flacon est vissé à bloc en essayant de le tourner davantage.
4. Étiqueter le sac de façon appropriée.

*Marque déposée des Laboratoires Abbott

Pour ajouter le médicament

1. Comprimer délicatement la base du sac de diluant de façon à gonfler la partie entourant le flacon de médicament.
2. De l'autre main, pousser le flacon à l'intérieur du contenant de diluant, réalisant un télescopage des parois du sac. Saisir ensuite l'opercule interne du flacon, à travers les parois du sac (FIGURE 5).
3. Retirer l'opercule interne du flacon (FIGURE 6). S'assurer que le bouchon de caoutchouc est bien enlevé, afin que le médicament puisse se mélanger au diluant.
4. Mélanger parfaitement la solution et l'utiliser dans les délais prescrits.

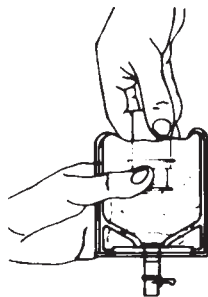


Fig. 5

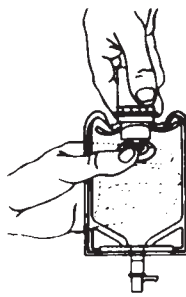


Fig. 6

Pour administrer

(Utiliser une technique aseptique)

1. S'assurer que le flacon s'est complètement vidé et que son contenu s'est mélangé au diluant.
2. Comprimer fermement le sac pour vérifier s'il y a des fuites; le cas échéant, jeter la solution car elle peut être contaminée.
3. Fermer le presse-tube de réglage du débit du dispositif d'administration.
4. Retirer le capuchon de l'orifice d'administration du sac.
5. Introduire d'un mouvement rotatif la fiche perforante dans l'orifice d'administration jusqu'à ce qu'elle appuie sur le rebord.
A NOTER : Voir le mode d'emploi complet sur l'emballage du dispositif d'administration.
6. Tirer sur l'anneau de suspension intégré à la base du flacon de façon à rompre les deux points d'attache. Continuer de le tirer jusqu'à ce qu'il se fixe en position verticale, puis suspendre l'ensemble.
7. Presser la chambre compte-gouttes à plusieurs reprises afin de la remplir au niveau approprié.
8. Ouvrir le presse-tube de réglage du débit et purger le dispositif de l'air qu'il renferme. Fermer le presse-tube.
9. Joindre le dispositif de ponction veineuse au dispositif d'administration. Faire couler la solution dans le dispositif de ponction s'il n'est pas à demeure, puis procéder à la ponction.
10. Régler le débit d'administration au moyen du presse-tube.

AVERTISSEMENT : Ne pas employer les sacs de solution dans les montages en série.

COMPATIBILITÉ ET STABILITÉ

Liste des solutés pour reconstitution

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

Solutions reconstituées

Les solutions de PRIMAXIN® (imipénem-cilastatine sodique) peuvent être incolores ou jaunâtres. Une variation dans la couleur à l'intérieur de cette gamme n'affecte pas l'activité du produit.

PRIMAXIN®, présenté en flacon et reconstitué tel que décrit ci-dessus, conserve son efficacité durant **4 heures à la température ambiante et durant 24 heures au réfrigérateur (4 °C)**.

PRIMAXIN®, présenté en flacon compatible avec le système ADD-Vantage® et reconstitué avec un soluté soit de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection soit de dextrose à 5 % pour injection, maintient une puissance satisfaisante durant 4 heures à la température ambiante.

PRÉSENTATION

PRIMAXIN® (imipénem-cilastatine sodique) est présenté sous forme de poudre stérile dans des flacons renfermant un mélange d'imipénem anhydre et de cilastatine sodique et contenant du bicarbonate de sodium comme tampon :

Flacon renfermant 250 mg d'imipénem (sous forme hydratée) et 250 mg de cilastatine (sous forme de sel sodique)

Flacon renfermant 500 mg d'imipénem (sous forme hydratée) et 500 mg de cilastatine (sous forme de sel sodique)

Flacon compatible avec le système ADD-Vantage* renfermant 500 mg d'imipénem (sous forme hydratée) et 500 mg de cilastatine (sous forme de sel sodique)

Entreposage

Conserver les flacons originaux renfermant la poudre à une température comprise entre 15 °C et 30 °C.

MICROBIOLOGIE

Le tableau 3 montre l'activité *in vitro* de l'imipénem contre diverses espèces bactériennes aérobies et anaérobies à Gram positif et à Gram négatif provenant d'isolats cliniques. Établi à partir de la compilation de données publiées, ce tableau présente la moyenne et les valeurs extrêmes des CMI₅₀ et CMI₉₀, de même que la distribution de ces données dans les diverses études. La distribution correspond à une distribution de fréquence cumulée et pondérée, qui indique le pourcentage minimal d'isolats sensibles aux concentrations indiquées.

L'imipénem possède une activité contre plusieurs espèces bactériennes pathogènes à Gram positif et à Gram négatif, aérobies et anaérobies, importantes sur le plan clinique. L'imipénem est bactéricide vis-à-vis d'un grand nombre d'espèces bactériennes, à des concentrations égales à la CMI ou s'en approchant (Tableau 3).

*Marque déposée des Laboratoires Abbott

TABLEAU 3 (suite)

**ACTIVITÉ IN VITRO DE L'IMPÉNEM CONTRE DIVERSES ESPÈCES BACTÉRIENNES, AÉROBIES ET ANAÉROBIES
À GRAM POSITIF ET À GRAM NÉGATIF, PROVENANT D'ISOLATS CLINIQUES**

| Bactéries | Nombre de souches | Nombre d'études | CMI, valeurs extrêmes | Moyenne géom. CMI ₅₀ (mg/L) | Moyenne géom. CMI ₉₀ (mg/L) | Distribution des souches sensibles (pourcentage minimal de souches inhibées aux concentrations indiquées) (mg/L) (+) | | | | | | | | | | |
|--|-------------------|-----------------|-----------------------|--|--|--|------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|
| | | | | | | 0,06 | 0,13 | 0,25 | 0,5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | | |
| Aérobies à Gram positif | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> | 2 | 1 | < 0,015 | < 0,015 | < 0,015 | 100 | | | | | | | | | | |
| <i>Listeria monocytogenes</i> | 43 | 4 | < 0,025 - 0,25 | 0,09 | 0,12 | 16 | 53 | 100 | | | | | | | | |
| <i>Nocardia asteroides</i> | 74 | 4 | < 0,06 - 128 | 0,84 | 2,05 | | | 7 | 7 | 39 | 77 | 95 | 98 | 98 | | |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 855 | 20 | 0,008 - 8 | 0,03 | 0,07 | 73 | 80 | 87 | 93 | 99 | 99 | 99 | 100 | | | |
| <i>Staphylococcus aureus</i> [S-pén.] | 42 | 4 | 0,016 - 0,12 | 0,03 | 0,05 | 97 | 100 | | | | | | | | | |
| <i>Staphylococcus aureus</i> [R-pén.] | 79 | 5 | 0,03 - 0,2 | 0,03 | 0,08 | 74 | 84 | 100 | | | | | | | | |
| <i>Staphylococcus aureus</i> [R-méth.] | 140 | 8 | 0,01 - 100 | 0,59 | 7,84 | 9 | 19 | 23 | 31 | 35 | 57 | 61 | 74 | 81 | | |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 509 | 16 | 0,008 - > 64,0 | 0,08 | 1,59 | 29 | 36 | 49 | 56 | 61 | 81 | 88 | 89 | 90 | | |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> [R-pén.] | 10 | 1 | 0,03 - 0,06 | 0,01 | 0,05 | 100 | | | | | | | | | | |
| <i>Streptococcus</i> spp. (β-hémol., gr. B) | 265 | 8 | 0,005 - 0,6 | 0,02 | 0,03 | 97 | 100 | | | | | | | | | |
| <i>Streptococcus</i> spp. (gr. C) | 8 | 1 | < 0,015 | < 0,015 | < 0,015 | 100 | | | | | | | | | | |
| <i>Streptococcus</i> spp. (gr. G) | 10 | 1 | < 0,015 | < 0,015 | < 0,015 | 100 | | | | | | | | | | |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 115 | 5 | 0,012 - 0,1 | 0,02 | 0,04 | 93 | 100 | | | | | | | | | |
| <i>Streptococcus bovis</i> | 20 | 1 | < 0,015 - 0,1 | 0,02 | 0,10 | 50 | 100 | | | | | | | | | |
| <i>Streptococcus faecalis</i> | 778 | 22 | 0,016 - 128 | 0,94 | 1,69 | | | | 16 | 52 | 87 | 91 | 97 | 98 | | |
| <i>Streptococcus faecium</i> | 22 | 2 | 2 - 64 | 23,35 | 46,70 | | | | | | | | | 23 | | |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> [R-pén.] | 30 | 2 | 0,01 - 1 | 0,40 | 1,00 | | | 17 | 50 | 100 | | | | | | |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 283 | 14 | 0,003 - 1,25 | 0,01 | 0,03 | 86 | 90 | 95 | 97 | 98 | 100 | | | | | |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | 304 | 10 | 0,0025 - 0,1 | 0,01 | 0,02 | 95 | 100 | | | | | | | | | |
| <i>Streptococcus</i> spp. | 194 | 5 | 0,002 - 2 | 0,02 | 0,03 | 81 | 87 | 87 | 94 | 94 | 100 | | | | | |
| <i>Streptococcus</i> spp. (α-hémol., gr. viridans) | 60 | 4 | < 0,001 - 4 | 0,01 | 0,05 | 71 | 78 | 96 | 96 | 96 | 96 | 100 | | | | |
| <i>Streptococcus</i> spp. (gr. viridans) [R-pén.] | 16 | 1 | 0,06 - 2 | 0,50 | 2,00 | | | 50 | 50 | 100 | | | | | | |
| Anaérobies à Gram négatif | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Bacteroides fragilis</i> | 745 | 14 | < 0,004 - 8 | 0,08 | 0,31 | 29 | 43 | 75 | 90 | 98 | 99 | 100 | | | | |
| <i>Bacteroides distasonis</i> | 39 | 3 | 0,008 - 1 | 0,13 | 0,26 | 23 | 42 | 73 | 97 | 100 | | | | | | |
| <i>Bacteroides</i> spp. (gr. fragilis) | 74 | 3 | 0,03 - 2 | 0,05 | 0,33 | 42 | 42 | 66 | 92 | 96 | 100 | | | | | |
| <i>Bacteroides melanin. intermedius</i> | 47 | 3 | < 0,004 - 0,25 | 0,02 | 0,07 | 85 | 98 | 100 | | | | | | | | |
| <i>Bacteroides ovatus</i> | 11 | 1 | 0,063 - 0,25 | 0,06 | 0,25 | 50 | 50 | 100 | | | | | | | | |
| <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> | 109 | 5 | 0,008 - 2 | 0,15 | 0,41 | 11 | 32 | 61 | 95 | 97 | 100 | | | | | |
| <i>Bacteroides uniformis</i> | 10 | 1 | 0,016 - 0,25 | 0,13 | 0,25 | | 50 | 100 | | | | | | | | |
| <i>Bacteroides vulgatus</i> | 25 | 2 | 0,016 - 0,5 | 0,06 | 0,29 | 50 | 70 | 70 | 100 | | | | | | | |
| <i>Bacteroides</i> spp. | 279 | 7 | < 0,004 - 8 | 0,09 | 0,57 | 41 | 42 | 44 | 73 | 91 | 99 | 99 | 100 | | | |
| <i>Campylobacter fetus jejuni</i> | 88 | 2 | 0,01 - 0,125 | 0,05 | 0,07 | 76 | 100 | | | | | | | | | |
| <i>Eikenella corrodens</i> | 56 | 2 | 0,1 - 0,25 | 0,15 | 0,22 | | 25 | 100 | | | | | | | | |
| <i>Fusobacterium nucleatum</i> | 108 | 5 | < 0,004 - > 256 | 0,04 | 1,21 | 50 | 50 | 56 | 89 | 93 | 93 | 93 | 93 | 93 | | |
| <i>Veillonella parvula</i> | 56 | 4 | 0,015 - 4 | 0,13 | 0,50 | 32 | 33 | 49 | 75 | 77 | 95 | 100 | | | | |
| Anaérobies à Gram positif | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Actinomyces</i> spp. | 8 | 2 | < 0,03 - 0,125 | 0,036 | 0,089 | 69 | 100 | | | | | | | | | |
| <i>Clostridium bifementans</i> | 21 | 1 | 0,031 - 1 | 0,250 | 1,000 | | | 50 | 50 | 100 | | | | | | |
| <i>Clostridium botulinum</i> | 16 | 1 | < 0,016-0,25 | 0,063 | 0,125 | 50 | 90 | 100 | | | | | | | | |
| <i>Clostridium difficile</i> | 88 | 4 | 0,5 - 16 | 3,201 | 4,760 | | | | | | 44 | 57 | 82 | 100 | | |
| <i>Clostridium perfringens</i> | 61 | 5 | 0,008 - 4 | 0,170 | 1,055 | 37 | 47 | 47 | 47 | 67 | 67 | 100 | | | | |
| <i>Clostridium</i> spp. | 184 | 9 | < 0,004 - > 16 | 0,115 | 0,590 | 34 | 45 | 57 | 78 | 89 | 90 | 90 | 97 | 99 | | |
| <i>Eubacterium</i> spp. | 4 | 1 | 0,06 - 0,5 | 0,125 | 0,500 | | 50 | 50 | 100 | | | | | | | |
| <i>Gardnerella vaginalis</i> | 25 | 1 | 0,12 - 0,5 | 0,250 | 0,250 | | | 90 | 100 | | | | | | | |
| <i>Peptococcus asaccharolyticus</i> | 31 | 1 | < 0,008 - < 0,01 | 0,004 | 0,008 | 100 | | | | | | | | | | |
| <i>Peptococcus magnus</i> | 26 | 2 | < 0,008 - 0,063 | 0,025 | 0,050 | 100 | | | | | | | | | | |
| <i>Peptococcus prevotii</i> | 25 | 1 | < 0,008 - 0,03 | 0,004 | 0,015 | 100 | | | | | | | | | | |
| <i>Peptococcus/Peptostreptococcus</i> spp. | 230 | 5 | < 0,004 - 2 | 0,030 | 0,093 | 66 | 89 | 90 | 95 | 97 | 100 | | | | | |
| <i>Propionibacterium acnes</i> | 112 | 3 | 0,004 - 0,06 | 0,009 | 0,016 | 100 | | | | | | | | | | |

(+) La distribution cumulée des souches sensibles a été calculée en assignant, pour chacune des études, 50 % du nombre des souches évaluées aux valeurs de CMI₅₀, 40 % aux valeurs de CMI₉₀ et 10 % aux valeurs extrêmes supérieures mentionnées, et en effectuant par la suite la somme à l'intérieur de chacune des plages de concentrations. La sensibilité des bactéries a été déterminée par les méthodes de dilution en bouillon et en gélose, avec un inoculum de 10⁵ bactéries/mL.

En plus des espèces énumérées au tableau 3 qui se sont révélées partiellement ou totalement résistantes à l'imipénem (p. ex. *P. maltophilia*, *P. cepacia*, *S. aureus* et *S. epidermidis* méthicillino-résistants, *S. faecium* et *Flavobacterium* spp.), d'autres espèces ont été rapportées comme insensibles à l'imipénem, notamment *Corynebacterium* (groupe J.K.), *Fusobacterium varium*, de même que *Mycobacterium* spp. et *Chlamydia* spp.

Le tableau 4 présente le rapport des CMB sur CMI obtenues en bouillon (inoculum de 10⁵ bactéries/mL).

TABLEAU 4
RAPPORT DES CMB SUR CMI OBTENUES EN BOUILLON
(INOCULUM DE 10⁵ BACTÉRIES/mL)

| Bactéries | Numéro de la souche | Imipénem | | |
|---|---------------------|-------------------|-------------------|--------------------------------------|
| | | CMI | CMB | CMB:CMI |
| <i>Escherichia coli</i> | 2891 | 0,2 | 0,4 | 2 |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 2646 | 0,4 | 0,8 | 2 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 2888 | 0,8 | 0,8 | 1 |
| <i>Proteus morgani</i> | 2833 | 1,6 | 3,1 | 2 |
| <i>Serratia marcescens</i> | 3548 | 1,6 | 1,6 | 1 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 40 | 0,8 | 0,8 | 1 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 3286 | 3,1 | 3,1 | 1 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 2985 | 0,012 | 0,025 | 2 |
| Distribution des souches sensibles (à partir de plusieurs isolats) | | | | |
| | N° | CMI ₉₀ | CMB ₉₀ | CMB ₉₀ :CMI ₉₀ |
| | | mg/L | | |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 40 | 8 | 8 | 1 |
| <i>Bacteroides fragilis</i> | 25 | 0,25 | 0,25 | 1 |
| <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> | 9 | 0,5 | 0,5 | 1 |

On observe peu de variations dans les CMI et les CMB de l'imipénem lorsque les épreuves de sensibilité sont effectuées dans un bouillon dont le pH se situe entre 7,0 et 7,4, ou encore dans un bouillon additionné, à 25 % ou 75 % du volume, de plasma humain. Une augmentation de l'inoculum de 10³ à 10⁷ bactéries/mL provoque généralement peu d'effet sur les CMI observées et sur l'activité bactéricide de l'imipénem. On a constaté de façon sporadique, pour certaines souches bactériennes, des valeurs de la CMI 8 à 16 fois supérieures lorsque la densité de l'inoculum atteignait 10⁷ bactéries/mL.

Études sur la résistance bactérienne

En général, l'imipénem agit sur un grand nombre d'espèces bactériennes reconnues comme résistantes à une ou plusieurs bêta-lactamines grâce à la formation de pénicillinases d'origine plasmidique ou à la surproduction imputable à une mutation de céphalosporinases chromosomiques. La grande activité antibactérienne de l'imipénem est reliée, en partie, au faible taux d'hydrolyse de l'imipénem par les bêta-lactamases, tant plasmidiques que chromosomiques (Tableau 5). De plus, des études ont démontré que, comparativement aux autres bêta-lactamines, l'imipénem possède un taux exceptionnellement rapide de diffusion à travers la membrane externe des *Enterobacteriaceae* grâce à la présence de canaux dans les protéines des porines. Ce taux élevé de diffusion a été relié au faible poids moléculaire de l'imipénem et à sa structure de zwitterion. L'imipénem est aussi généralement actif vis-à-vis des isolats de *Pseudomonas aeruginosa* ayant développé une résistance aux autres bêta-lactamines par des mécanismes non reliés aux bêta-lactamases.

Le tableau 5 montre les taux relatifs d'hydrolyse de l'imipénem (par rapport à la céphaloridine) pour diverses bêta-lactamases.

TABLEAU 5
TAUX RELATIFS D'HYDROLYSE DE L'IMIPÉNEM (PAR RAPPORT À LA CÉPHALORIDINE) POUR DIVERSES BÊTA-LACTAMASES

| Bêta-lactamase ^a | Classification Richmond-Sykes | Bactérie productrice | Taux d'hydrolyse de l'imipénem ^b |
|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---|
| TEM-1 | III | <i>Escherichia coli</i> | < 1 |
| TEM-2 | III | <i>Escherichia coli</i> | < 1 |
| Oxa-1 | V | <i>Escherichia coli</i> | < 1 |
| Oxa-2 | V | <i>Escherichia coli</i> | < 1 |
| Oxa-3 | V | <i>Escherichia coli</i> | < 1 |
| SHV-1 | III | <i>Klebsiella</i> | < 1 |
| PSE-1 | V | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | < 1 |
| PSE-2 | V | <i>Pseudomonas</i> | < 1 |
| PSE-3 | V | <i>Pseudomonas</i> | < 1 |
| PSE-4 | V | <i>Pseudomonas</i> | < 1 |
| P99 | Ia | <i>Enterobacter cloacae</i> | < 1 |
| | Ia | <i>Morganella morgani</i> | < 1 |
| | Ia | <i>Citrobacter freundii</i> | < 1 |
| | | <i>Bacillus cereus</i> | < 1 |
| | VI | <i>Bacteroides fragilis</i> | < 1 |
| | | <i>Staphylococcus aureus</i> | < 1 |
| SAB-Abr. ^c | Id | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | < 1 |
| K1 | IV | <i>Klebsiella oxytoca</i> | < 1 |
| | Ic | <i>Proteus vulgaris</i> | < 1 |

^a Classification des bêta-lactamases en accord avec les méthodes publiées

^b Taux relatif par rapport à une valeur de 100 accordée à la céphaloridine

^c Enzyme Sabath-Abraham

Parmi les *Enterobacteriaceae* productrices de céphalosporinases inducibles de type I (p. ex. *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Morganella* et *Serratia*), aucun mutant résistant à l'imipénem n'a été isolé à l'aide des méthodes qui permettent la sélection, par les céphalosporines, de mutants résistants à plusieurs familles de bêta-lactamines. Dans le cas de *Pseudomonas aeruginosa*, des mutants développant une résistance progressive à l'imipénem (CMI 4 à 16 fois supérieures à la CMI originale) ont été isolés à des fréquences (10^{-5} à 10^{-7}) comparables à celles prévalant avec les autres bêta-lactamines. Ces mutants, ainsi que ceux qui ont développé une résistance au cours d'un traitement à l'imipénem, demeurent sensibles à toutes les autres familles de bêta-lactamines, de même qu'aux aminosides. Chez les mutants de *P. aeruginosa* résistants à l'imipénem, on n'a pas observé de taux élevés de bêta-lactamases, ni de modifications des protéines fixatrices de la pénicilline. Dans ce cas, le mécanisme de résistance proposé serait plutôt l'abolition d'une voie de transport utilisée exclusivement par l'imipénem; cette hypothèse pourrait également en partie expliquer l'absence de résistance croisée avec les autres bêta-lactamines.

Au cours de tests effectués sur diverses espèces d'*Enterobacteriaceae* et sur *P. aeruginosa* producteurs de céphalosporinase chromosomique de type I, on a démontré que l'imipénem exerçait *in vitro* une action antagoniste vis-à-vis de l'activité d'autres bêta-lactamines. Cet antagonisme s'explique par une induction réversible de céphalosporinases sous l'effet de concentrations sub-inhibitrices d'imipénem. Les bactéries productrices de céphalosporinases inducibles demeurent, toutefois, sensibles à l'imipénem.

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

Épreuves de sensibilité

Les épreuves de sensibilité à PRIMAXIN® sont menées avec l'imipénem seul, la cilastatine étant dépourvue d'activité antibactérienne. Des tests *in vitro* ont montré que l'imipénem demeure actif sur certaines souches bactériennes ayant démontré une résistance lors de l'emploi de disques imbibés d'autres bêta-lactamines. On recommande donc d'utiliser pour les antibiogrammes des disques imprégnés de 10 µg d'imipénem. Également, on doit utiliser de l'imipénem pour les méthodes de dilution (en bouillon ou en gélose) servant à mesurer la sensibilité bactérienne. Les critères d'évaluation de la sensibilité bactérienne à l'imipénem sont présentés au tableau 6.

TABLEAU 6
CRITÈRES D'ÉVALUATION DE LA SENSIBILITÉ
BACTÉRIENNE À L'IMIPÉNEM

| | Diamètre de la zone d'inhibition ^a (mm) | Valeur approximative de la CMI correspondante (mg/L) ^b |
|-------------------------------------|--|---|
| Sensible (aux doses habituelles) | ≥ 16 | ≤ 4 |
| Modérément sensible (intermédiaire) | 14 - 15 | 8 |
| Résistant | ≤ 13 | ≥ 16 |

^a Les diamètres des zones d'inhibition sont déterminés par la méthode de Kirby-Bauer, modifiée par le *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS), norme M2-A3.

^b Les CMI sont déterminées par la méthode des dilutions en bouillon, selon les recommandations du NCCLS, norme M7-A.

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie chez l'animal

Système nerveux central

Imipénem

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

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

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

On a étudié les effets de l'imipénem sur l'électrocardiogramme (ECG), sur l'activité spontanée au niveau de l'électro-encéphalogramme (EEG) et sur la réaction d'éveil électro-encéphalographique de lapins immobilisés par la gallamine. On a enregistré l'ECG et l'EEG durant les 60 minutes qui ont suivi l'administration du médicament. L'administration par voie intraveineuse d'une dose unique de 50 mg/kg d'imipénem (5 animaux) n'a pas altéré l'ECG ni l'EEG. L'administration par voie intraveineuse d'une dose unique de 200 mg/kg (6 animaux) a élevé de façon significative le voltage minimal requis ($22,9 \pm 9,5$ %) pour la réaction d'éveil électro-encéphalographique à 45 minutes seulement.

Cilastatine sodique

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

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

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

Impipénem-cilastatine sodique

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

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

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

Des doses de 50, 100 et 200 mg/kg d'imipénem seul, de cilastatine sodique seule et de leur association (en proportion de 1:1) ont été administrées par voie intraveineuse à des lapins mâles dans le but d'évaluer leur effet sur l'activité spontanée au niveau de l'électro-encéphalogramme (EEG). On a administré de la céfazoline à des doses de 200, 400 ou 1 000 mg/kg comme élément de comparaison. Une dose de 200 mg/kg d'imipénem seul a provoqué une activité convulsivante chez 1 des 11 lapins à l'étude, 27 minutes après l'administration du médicament. L'activité convulsivante a cessé, mais est réapparue à 45 et 61 minutes. On n'a observé aucun changement de l'activité électro-encéphalographique spontanée chez les 10 autres animaux ayant reçu 200 mg/kg d'imipénem. La cilastatine n'a pas provoqué de changement au niveau de l'EEG. Une activité convulsivante est survenue chez 2 des 11 lapins qui avaient reçu des doses de 200:200 mg/kg d'imipénem-cilastatine sodique (la plus haute dose administrée), 15 à 58 minutes après l'administration du médicament. Des doses de 400 mg/kg de céfazoline ont provoqué une activité convulsivante chez 2 lapins sur 5, 13 à 60 minutes après l'injection. On a observé des perturbations électriques de l'activité électro-encéphalographique chez tous les lapins qui avaient reçu des doses de 1 000 mg/kg de céfazoline.

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

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

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

Systèmes cardiovasculaire et respiratoire

Impipénem

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

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

Cilastatine sodique

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

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

Impipénem-cilastatine sodique

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

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

Autres systèmes

Impipénem

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

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

Chez 7 chiens femelles, la sécrétion gastrique provoquée par le tétrapeptide terminal de la gastrine a entraîné, pour la cueillette s'échelonnant entre 0 et 30 minutes, une sécrétion acide totale significativement réduite (59 %, $p < 0,05$) après l'administration par voie orale d'une dose de 20 mg/kg d'imipénem. On a expliqué cette réduction par une diminution du volume de sécrétion. La sécrétion acide totale et le volume de sécrétion recueillis entre 0 et 90 minutes n'ont pas différé de façon significative ($p > 0,05$) des résultats obtenus lors d'une épreuve au placebo chez les mêmes animaux. L'imipénem n'a pas modifié la concentration acide. Chez les chiens, des doses orales de 10 ou de 20 mg/kg d'imipénem n'ont pas affecté la sécrétion acide basale.

Cilastatine sodique

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

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

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

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

Imipénem-cilastatine sodique

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

Métabolisme et excrétion

L'évaluation en laboratoire de l'imipénem seul a révélé une faible élimination urinaire de l'antibiotique chez la souris (26 %), le lapin (51 %), le chien (8 %), le singe rhésus (41 %) et le chimpanzé (13 %). Cette observation a été confirmée chez l'homme, subséquemment. On a remarqué que le métabolisme se faisait principalement au niveau du rein, agissant sur la portion sécrétée et la portion filtrée de l'antibiotique après sa clairance hors du sang.

La principale voie du métabolisme de l'imipénem est l'hydrolyse du cycle bêta-lactame par l'enzyme appelée déshydropeptidase-I située à la surface luminale (bordure en brosse) de l'épithélium du tube contourné proximal. L'enzyme entre en contact avec l'antibiotique à la fois dans le filtrat glomérulaire et durant le processus de sécrétion transcellulaire.

Cette faible biodisponibilité urinaire de l'imipénem est corrigée par l'administration concomitante de cilastatine sodique, un puissant inhibiteur de la déshydropeptidase-I.

La cilastatine sodique inhibe la déshydropeptidase-I de façon compétitive et facilement réversible. La cilastatine sodique n'a pas exercé d'activité inhibitrice sur quatre autres peptidases, des métallo-enzymes renfermant du zinc, y compris l'enzyme de conversion de l'angiotensine. La cilastatine sodique est dépourvue d'activité antibactérienne en soi et n'a aucun effet sur l'activité antibactérienne de l'imipénem.

PHARMACOLOGIE CHEZ L'HUMAIN

Pharmacocinétique

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

TABLEAU 7

**VALEURS EXTRÊMES DES PICS PLASMATIQUES
D'IMIPÉNEM ET DE CILASTATINE APRÈS
UNE PERFUSION I.V. DE PRIMAXIN® DURANT 20 MINUTES**

| | 250:250 mg | 500:500 mg | 1 000:1 000 mg |
|----------------------------------|------------|------------|----------------|
| Imipénem ($\mu\text{g/mL}$) | 12 - 20 | 21 - 58 | 41 - 83 |
| Cilastatine ($\mu\text{g/mL}$) | 21 - 26 | 21 - 55 | 56 - 88 |

Des doses de 1 000:1 000 mg de PRIMAXIN® ont été administrées par voie intraveineuse durant 30 minutes, toutes les 6 heures, pendant 10 jours, à un groupe de 6 hommes volontaires (âge moyen : $28,2 \pm 5,0$ ans).

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

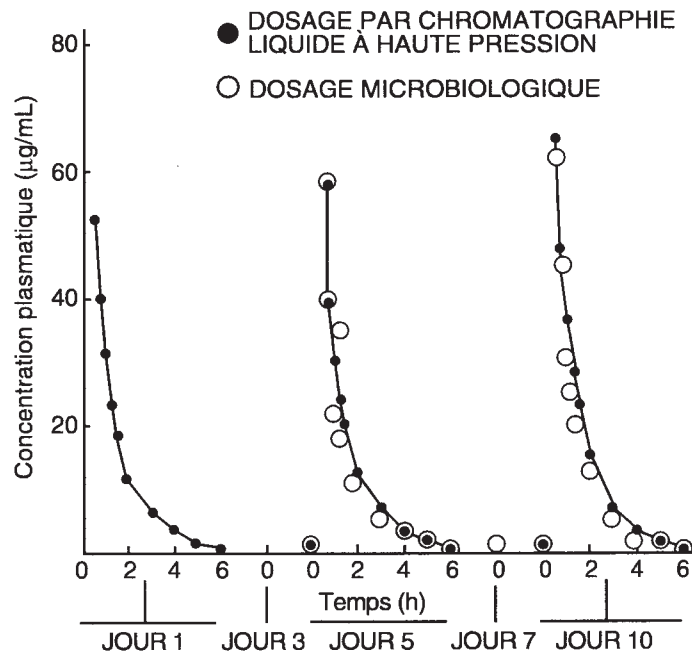


FIGURE 1
PROFILS DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES MOYENNES DE L'IMIPÉNEM LORS DE L'ADMINISTRATION EN PERFUSION I.V. DE 1 000:1 000 mg DE PRIMAXIN® DURANT 30 MINUTES, TOUTES LES 6 HEURES (n = 6)

TABLEAU 8
CONCENTRATIONS URINAIRES MOYENNES D'IMIPÉNEM (µg/mL ± É.T.)
LORS DE L'ADMINISTRATION EN PERFUSION I.V.
DE 1 000:1 000 mg DE PRIMAXIN® DURANT 30 MINUTES,

| | 0 - 2 h | 2 - 4 h | 4 - 6 h |
|---------|-------------------|-------------------|-----------------|
| JOUR 1 | 886,6 (± 511,3) | 562,8 (± 269,3) | 175,8 (± 167,9) |
| JOUR 5 | 1 026,1 (± 503,9) | 1 185,8 (± 932,4) | 156,1 (± 93,77) |
| JOUR 10 | 1 389,5 (± 616,4) | 891,5 (± 430,6) | 159,9 (± 49,1) |

TOUTES LES 6 HEURES

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

TABLEAU 9
PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DE L'IMPÉNEM ET
DE LA CILASTATINE LORS DE L'ADMINISTRATION EN PERFUSION I.V.
DE 1 000:1 000 mg DE PRIMAXIN®
DURANT 30 MINUTES (n = 6)

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

* Moyennes harmoniques
 * Non déterminée

Excrétion et métabolisme

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

La cilastatine sodique est un inhibiteur spécifique de cette enzyme, qui prévient le métabolisme rénal de l'imipénem. Lors de l'administration concomitante d'imipénem et de cilastatine sodique, environ 70 % de la dose administrée se retrouvent sous forme inchangée dans l'urine, en deçà de 10 heures. Après cette période, on ne décèle plus d'excrétion urinaire. On peut maintenir des concentrations urinaires d'imipénem dépassant 10 $\mu\text{g/mL}$ pendant 8 heures en administrant une dose de 500 mg de PRIMAXIN®.

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

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

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

Liaison aux protéines sériques

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

Concentrations tissulaires

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

TABLEAU 10

CONCENTRATIONS D'IMPÉNEM DANS LES TISSUS HUMAINS
APRÈS L'ADMINISTRATION EN PERFUSION I.V.

| Tissu/liquide | Dose d'imipénem (mg) | Temps de prélèvement (min après la perfusion) | Nombre d'échantillons | Concentration | |
|---|----------------------|---|-----------------------|---|---------------------------------------|
| | | | | Tissu/liquide (mg/L ou mg/kg) | Sérum (mg/L) |
| Bile ⁽¹⁾ | 500 | 20 | 9 | CONC. MAXIMALE MOYENNE (VALEURS EXTRÊMES) | |
| | | 180 | | 12,5 (5,25 - 20,3) | — |
| | 1 000 | 20 | 8 | — | |
| | | 180 | | 25,0 (10,7 - 51,28) | — |
| Céphalo-rachidien ⁽²⁾ | 1 000 | 60 | 4 | MOYENNE ± ÉCART TYPE | MOYENNE ± ÉCART TYPE (n = 4) |
| | | 90 | | 2,0 (± 1,3) | 22,3 (± 14,6) |
| | | 120 | | 1,5 (± 0,1) | 8,0 (± 1,6) |
| | | | | 2,7 (± 2,3) | 13,9 (± 14,4) |
| Salive ⁽³⁾ Expectorations ⁽³⁾ Os ⁽³⁾ Drainage d'une plaie ⁽³⁾ Liquide gastrique ⁽³⁾ | 1 000 | 15 - 60 | 10 | MOYENNE (VALEURS EXTRÊMES) | |
| | | | | MOYENNE ± ÉCART TYPE | CONC. MAXIMALE MOYENNE ± ÉCART TYPE** |
| | | | | 0,38 (0,3 - 0,6) | 34,9 (± 4,0) |
| | | | | 4,4 (2,1 - 10,4) | (n = 32) |
| | | | | 2,6 (0,4 - 5,4) | |
| 7,2 (1,7 - 22,6) | | | | | |
| 0,9 (0,4 - 1,7) | | | | | |
| Valvules cardiaques ⁽⁴⁾ Graisses ⁽⁴⁾ Muscles ⁽⁴⁾ Myomètre ⁽⁴⁾ Endomètre ⁽⁴⁾ Trompes de Fallope ⁽⁴⁾ | 1 000 | 0 - 60 | 3 | MOYENNE ± ERREUR TYPE | |
| | | | | MOYENNE ± ERREUR TYPE | MOYENNE ± ERREUR TYPE |
| | | | | 3,3 (± 0,7) | 47,2 (± 4,7) |
| | | | | 0,8 (± 0,3) | (n = 16) |
| | | | | 2,5 (± 0,7) | |
| 2,5 (± 0,3) | 14,6 (± 1,6) | | | | |
| 1,6 (± 0,3) | (n = 5) | | | | |
| 1,4 (± 0,1) | | | | | |

** 15 minutes après la perfusion

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

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

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

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

Facteurs influençant la pharmacocinétique

Âge

Enfants

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

TABLEAU 11

VALEURS MOYENNES DES PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DE L'IMPÉNEM
ET DE LA CILASTATINE APRÈS L'ADMINISTRATION I.V., PENDANT 10 À 20 MINUTES,
D'UNE DOSE UNIQUE DE PRIMAXIN® (10:10 ou 25:25 mg/kg) À DES ENFANTS

| Âges extrêmes (ans) | Nombre de patients | Aire sous la courbe ^x (µg · h/mL/mg) | Clairance plasmatique (mL/min/kg) | Volume de distribution (L/kg) | T ^{1/2} * (min) | Élimination urinaire (% de la dose) |
|---------------------|--------------------|---|-----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
| 2 - 12 | 20† | 0,20/0,29 (n = 9) / (n = 3) | 5,33/4,20 (n = 9) / (n = 3) | 0,25/0,17 (n = 9) / (n = 3) | 55,8/36,5 (n = 20) / (n = 10) | 61,0/79,0 (n = 7) / (n = 5) |
| 2 - 9 | 9 | 0,18/0,20 | 5,40/4,90 | 0,22/0,15 | 53,7/37,9 | 41,0/66,0 |

^x L'aire sous la courbe est exprimée en mg de médicament administré.

[†] Moyennes harmoniques

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

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

TABLEAU 12
VALEURS MOYENNES DES PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES
DE L'IMPÉNEM ET DE LA CILASTATINE APRÈS L'ADMINISTRATION DE DOSES
MULTIPLES À DES ENFANTS

| N. total de patients | Âges extrêmes (ans) | Aire totale sous la courbe ^{xx} (µg • h/mL/mg)** | Clairance plasmatique (mL/min/kg)** | Volume de distribution (L/kg)** | Clairance rénale (mL/min) | T _{1/2} ⁺ (min) | Élimination urinaire entre les intervalles posologiques (% de la dose) |
|----------------------|---------------------|---|-------------------------------------|-----------------------------------|--|-------------------------------------|--|
| 106 [†] | 1 ≤ 3 | 0,18/ ^x (n = 1) / — | 6,9/ ^x (n = 1) / — | 0,23/ ^x (n = 1) / — | 59/ ^x (n = 1) / — | 67,9/ ^x (n = 1) / — | 63,5/78,6 (n = 1) / (n = 1) |
| | 3 ≤ 6 | 0,08/ ^x (n = 1) / — | 12,7/ ^x (n = 1) / — | 0,55/ ^x (n = 1) / — | 85/ ^x (n = 1) / — | 60,0/ ^x (n = 2) / — | 39,4/61,7 (n = 1) / (n = 1) |
| | 6 ≤ 9 | 0,10/ ^x (n = 1) / — | 6,4/ ^x (n = 1) / — | 0,33/ ^x (n = 1) / — | 100/ ^x (n = 1) / — | 54,7/ ^x (n = 1) / — | 57,0/71,3 (n = 1) / (n = 1) |
| | 9 ≤ 12 | 0,07/ ^x (n = 3) / — | 6,0/ ^x (n = 3) / — | 0,24/ ^x (n = 3) / — | 118 à 161/ ^x (n = 3) / — | 52,3/ ^x (n = 3) / — | 53,0/65,6 (n = 4) / (n = 4) |
| 178 [†] | ≤ 1 | 0,42/0,34 (n = 10) / (n = 3) | 5,1/5,3 (n = 10) / (n = 3) | 0,30/0,19 (n = 10) / (n = 3) | 20 à 47/37 à 64 (n = 6) / (n = 3) | 58,0/59,0 (n = 10) / (n = 3) | ≥ 44/≥ 67 ^{xxx} (n = 6) / (n = 5) |
| | 1 ≤ 3 | 0,40/0,41 (n = 10) / (n = 3) | 3,8/4,0 (n = 6) / (n = 3) | 0,14/0,11 (n = 6) / (n = 3) | 32 à 51/54 à 57 (n = 5) / (n = 2) | 52,0/41,0 (n = 6) / (n = 3) | ≥ 77/≥ 73 ^{xxx} (n = 5) / (n = 4) |
| | 3 ≤ 6 | 0,19/0,24 (n = 7) / (n = 2) | 5,2/5,4 (n = 7) / (n = 2) | 0,22/0,13 (n = 7) / (n = 1) | 48 à 99/44 (n = 6) / (n = 1) | 48,0/23,0 (n = 7) / (n = 2) | ≥ 73/≥ 51 ^{xxx} (n = 6) / (n = 5) |
| | 6 ≤ 9 | 0,14/ ^x (n = 7) / — | 4,7/ ^x (n = 7) / — | 0,21/ ^x (n = 7) / — | 53 à 116/ ^x (n = 4) / — | 55,0/ ^x (n = 7) / — | ≥ 63/≥ 89 ^{xxx} (n = 4) / (n = 2) |
| | 9 ≥ 12 | 0,17/0,22 (n = 4) / (n = 2) | 4,4/4,4 (n = 4) / (n = 2) | 0,22/0,13 (n = 4) / (n = 2) | 28 à 124/37 à 87 (n = 2) / (n = 2) | 73,0/39,0 (n = 4) / (n = 2) | ≥ 75/≥ 64 ^{xxx} (n = 2) / (n = 2) |

** Moyennes géométriques

+ Moyennes harmoniques

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

^x Données insuffisantes

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

^{xxx} Moyennes non fournies

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

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

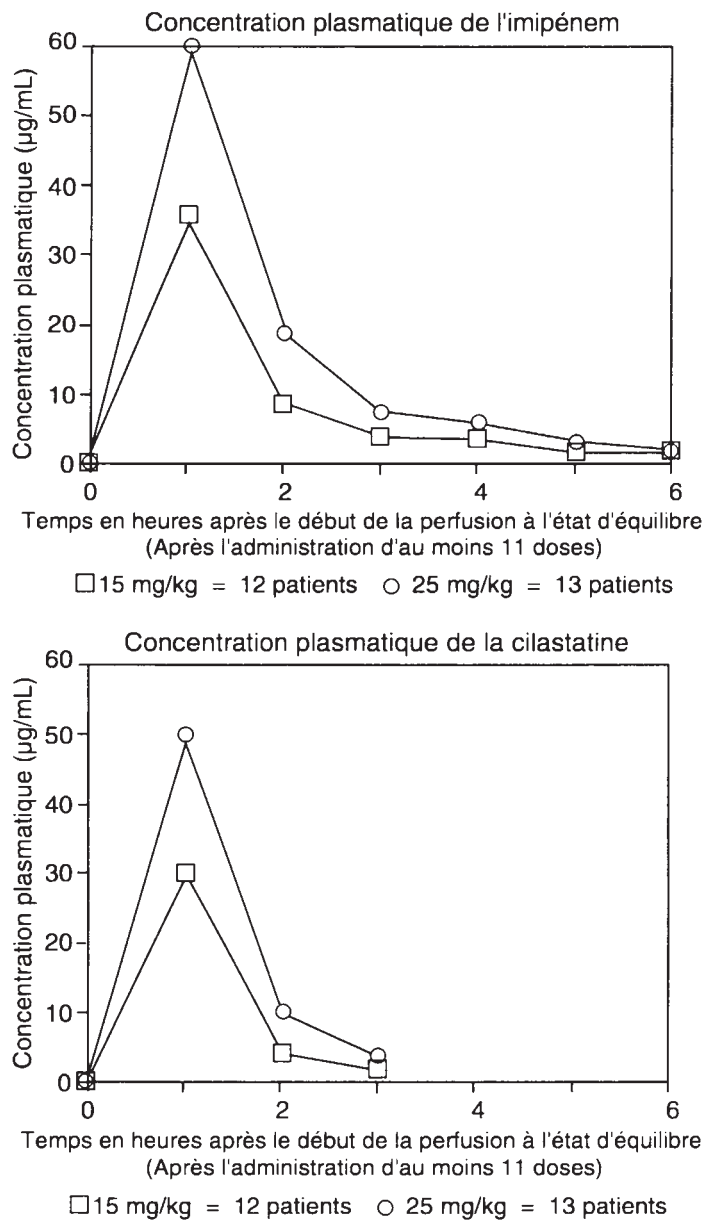


FIGURE 2
CONCENTRATIONS PLASMATIQUES MOYENNES CARACTÉRISTIQUES À L'ÉTAT D'ÉQUILIBRE DE L'IMIPÉNEM ET DE LA CILASTATINE CHEZ DES ENFANTS AYANT REÇU DE L'IMIPÉNEM-CILASTATINE SODIQUE TOUTES LES 6 HEURES.

Personnes âgées

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

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

TABLEAU 13
PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DE L'IMPÉNEM
ET DE LA CILASTATINE CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES
(DOSE UNIQUE DE 500:500 mg ADMINISTRÉE EN PERFUSION I.V. DURANT 20 MINUTES)

| Paramètre | IMPÉNEM | | CILASTATINE | |
|--|--------------------------------|---------------------|--------------------------------|---------------------|
| | Moyenne (\pm écart type) | Valeurs extrêmes | Moyenne (\pm écart type) | Valeurs extrêmes |
| Élimination urinaire totale (% de la dose) | 58 \pm 7 | 49 - 66 | 69 \pm 11 | 49 - 80 |
| Clairance rénale (mL/min) | 79 \pm 11 | 67 - 95 | 98 \pm 26 | 64 - 133 |
| Clairance plasmatique (mL/min) | 132 \pm 10 | 122 - 147 | 142 \pm 22 | 117 - 171 |
| Aire totale sous la courbe (μ g · h/mL) | 64 \pm 5 | 57 - 68 | 60 \pm 9,1 | 49 - 71 |
| Demi-vie plasmatique (min) | 90 ⁺ | 84 - 102 | 66 ⁺ | 54 - 96 |

+ Moyennes harmoniques

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

Insuffisance rénale

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

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

TABLEAU 14
PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DE L'IMPÉNEM ET DE LA CILASTATINE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS
D'INSUFFISANCE RÉNALE (DOSE UNIQUE DE 250:250 mg ADMINISTRÉE EN PERFUSION I.V. DURANT 5 MINUTES)

| Groupe | Nombre de patients | Âge moyen (ans) | Clairance de la créatinine mL/min/1,73 m ² (mL/s/1,73 m ²) | % de la dose éliminée dans l'urine | Clairance rénale (mL/min) | Clairance plasmatique (mL/min) | Aire sous la courbe ^x μ g · h/mL | T _{1/2} ^{xx} (min) |
|--------------------|--------------------|-----------------|---|------------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---|--------------------------------------|
| IMPÉNEM | | | | | | | | |
| I | 6 | 22,8 | > 100 (> 1,7) | 46,2 | 101,9 | 219,5 | 19,8 | 56 |
| II | 6 | 41,8 | 31 - 99 (0,52 - 1,65) | 51,0 ^y | 77,7 ^y | 157,2 | 30,3 | 92 |
| III | 9 | 50,8 | 10 - 30 (0,17 - 0,50) | 26,1 ^{zz} | 24,2 ^{zz} | 86,2 | 51,6 | 139 |
| IV | 2 | 32 et 67 | < 10 (< 0,17) | 11,3 | 8,5 | 69,3 | 60,6 | 160 |
| V _a | 4 | 42,3 | Hémodialyse [†] | | | 184,0 | 23,1 | 74 |
| V _b | 4 | 61,5 | Hémodialyse ^{††} | 3,4 | 1,8 | 59,1 | 73,1 | 181 |
| CILASTATINE | | | | | | | | |
| I | 6 | 22,8 | > 100 (> 1,7) | 59,4 | 100,7 | 168,5 | 25,4 | 54 |
| II | 6 | 41,8 | 31 - 99 (0,52 - 1,65) | 71,2 ^y | 71,3 ^y | 99,9 | 45,7 | 84 |
| III | 9 | 50,8 | 10 - 30 (0,17 - 0,50) | 61,9 ^z | 23,9 ^{zz} | 38,4 | 135,3 | 198 |
| IV | 2 | 32 et 67 | < 10 (< 0,17) | 39,4 | 6,5 | 16,2 | 261,4 | 462 |
| V _a | 4 | 42,3 | Hémodialyse [†] | | | 74,9 | 56,7 | 132 |
| V _b | 4 | 61,5 | Hémodialyse ^{††} | 17,9 | 2,0 | 11,4 | 416,8 | 696 |

† Dose administrée durant l'hémodialyse

†† Mesures prises entre les séances de dialyse

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

^{xx} Moyennes harmoniques

^y n = 5

^z n = 6

^{zz} n = 8

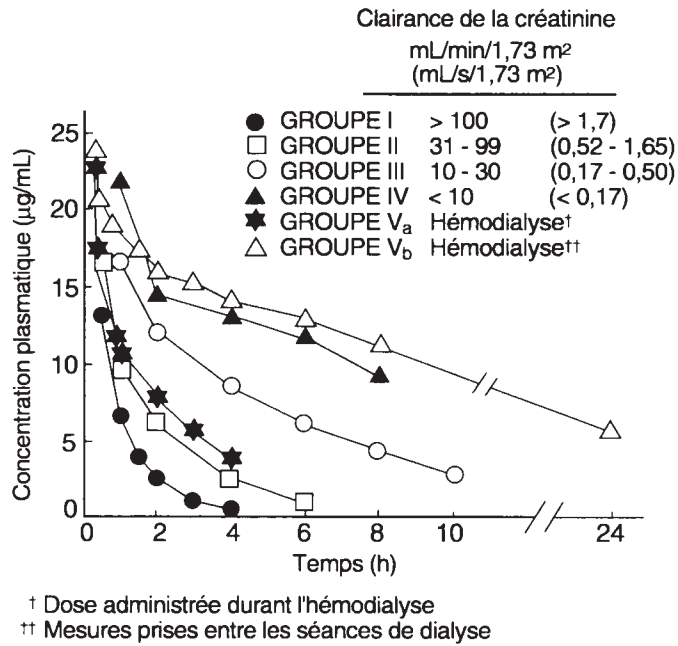


FIGURE 3

CONCENTRATIONS PLASMATIQUES MOYENNES DE L'IMIPÉNEM APRÈS L'ADMINISTRATION D'UNE DOSE UNIQUE DE PRIMAXIN® (250:250 mg, I.V., DURANT 5 MINUTES) À DES SUJETS ATTEINTS À DIVERS DEGRÉS D'INSUFFISANCE RÉNALE

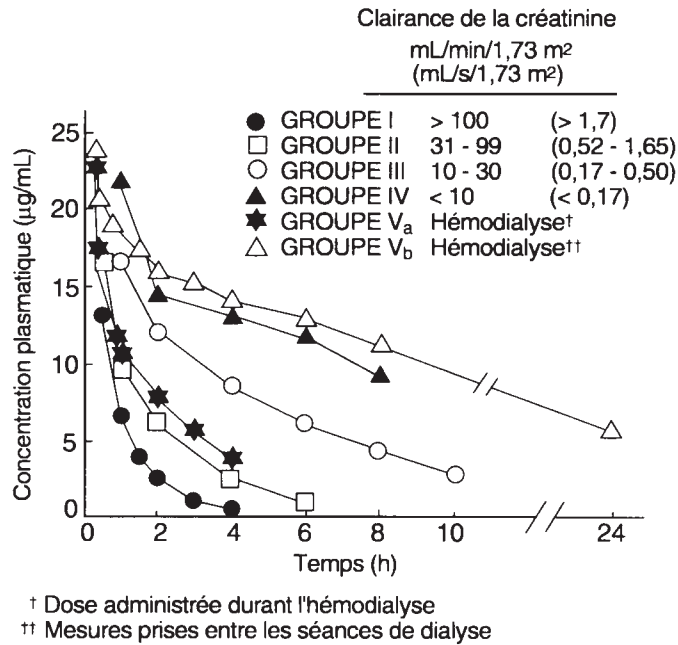


FIGURE 4

CONCENTRATIONS PLASMATIQUES MOYENNES DE LA CILASTATINE APRÈS L'ADMINISTRATION D'UNE DOSE UNIQUE DE PRIMAXIN® (250:250 mg, I.V., DURANT 5 MINUTES) À DES SUJETS ATTEINTS À DIVERS DEGRÉS D'INSUFFISANCE RÉNALE

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

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

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

TABLEAU 15
PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DE L'IMPÉNEM ET DE LA CILASTATINE
APRÈS L'ADMINISTRATION DE 500:500 mg DE PRIMAXIN®
EN PERFUSION I.V. DURANT 20 MINUTES, TOUTES LES 6 HEURES

| Groupe | Dose | Élimination urinaire 0 - 6 h (mg) | Clairance rénale (mL/min) | Clairance plasmatique (mL/min) | Aire sous la courbe 0 à 6 h (µg • h/mL) | T _{1/2} ^x (min) |
|--------------------|-----------------|-----------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---|-------------------------------------|
| IMPÉNEM | | | | | | |
| I ^a | 1 ^{re} | 250,1 (± 45,5) n = 9 | 105,1 (± 39,0) n = 9 | 201,2 (± 63,8) n = 9 | 42,9 (± 10,7) n = 9 | 80 n = 9 |
| | N ^e | 287,0 (± 100,7) n = 8 | 128,3 (± 69,1) n = 8 | 222,5 (± 46,8) n = 8 | 39,1 (± 8,9) n = 8 | 72 n = 9 |
| II ^b | 1 ^{re} | 183,5 (± 39,8) n = 4 | 69,3 (± 14,0) n = 4 | 167,0 (± 50,9) n = 5 | 50,7 (± 16,8) n = 5 | 98 n = 5 |
| | N ^e | 231,5 (± 40,3) n = 4 | 87,8 (± 26,2) n = 4 | 175,7 (± 49,5) n = 5 | 51,0 (± 15,9) n = 5 | 100 n = 5 |
| CILASTATINE | | | | | | |
| I ^a | 1 ^{re} | 342,1 (± 70,6) n = 3 | 122,5 (± 22,7) n = 3 | 214,7 (± 59,3) n = 9 | 40,9 (± 11,8) n = 9 | 57 n = 9 |
| | N ^e | 258,7 (± 73,6) n = 3 | 100,8 (± 26,2) n = 3 | 222,6 (± 60,2) n = 8 | 39,9 (± 10,9) n = 8 | 55 n = 9 |
| II ^b | 1 ^{re} | 204,6 n = 1 | 50,3 n = 1 | 148,6 (± 60,4) n = 6 | 59,6 (± 23,9) n = 6 | 92 n = 6 |
| | N ^e | 224,9 (± 59,6) n = 2 | 71,8 (± 26,6) n = 2 | 158,8 (± 60,8) n = 6 | 60,7 (± 27,1) n = 6 | 86 n = 6 |

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

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

^x Moyennes harmoniques

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

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

TABLEAU 16
VALEURS APPROXIMATIVES DES PARAMÈTRES
PHARMACOCINÉTIQUES CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS
D'INSUFFISANCE RÉNALE GRAVE

| | Dose administrée | IMPÉNEM | CILASTATINE |
|---|------------------|----------------------------|----------------------------|
| | | Moyenne | Moyenne |
| Élimination urinaire (% de la dose administrée) | 1 | 15,2 | 38,0 |
| | 9 | 13,8 (1,2) | 46,7 ^x (6,5) |
| Clairance rénale (mL/min) | 1 | 7,8 | 10,4 |
| | 9 | 7,1 ^x (0,6) | 9,1 (1,6) |
| Clairance plasmatique (mL/min) | 1 | 51 | 21 |
| | 9 | 54 ^{xxx} (1,2) | 19 (1,9) |
| Aire sous la courbe après 12 heures (µg • h/mL) | 1 | 158 | 313 |
| | 9 | 159 (4,3) | 431 ^{xxx} (33) |
| Demi-vie plasmatique ^a (h) | 1 | 2,9 | 5,7 |
| | 9 | 2,6 ^{xx} | 5,5 |

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

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

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

^a Données transformées en moyennes inverses (harmoniques)

Les nombres entre parenthèses indiquent l'écart type.

Probénécide

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

TABEAU 17
EFFETS DU PROBÉNÉCIDE SUR LA PHARMACOCINÉTIQUE
ET L'ÉLIMINATION URINAIRE DE L'IMIPÉNEM ET DE
LA CILASTATINE APRÈS L'ADMINISTRATION D'IMIPÉNEM-
CILASTATINE SODIQUE (500:500 mg)

| | Imipénem-cilastatine sodique | Imipénem-cilastatine sodique et probénécide |
|--|------------------------------|---|
| Imipénem | | |
| Clairance plasmatique (mL/min) | 185 (± 32) ^x | 159 (± 24) |
| Aire sous la courbe (µg • h/mL) | 46 (± 7) | 53 (± 8) |
| Demi-vie plasmatique (min) ^{xx} | 58 | 66 |
| Élimination urinaire | | |
| (% de la dose) | 66 (± 3) | 55 (± 6) |
| Clairance rénale (mL/min) | 125 (± 20) | 88 (± 17) |
| Cilastatine | | |
| Clairance plasmatique (mL/min) | 218 (± 39) | 89 (± 10) |
| Aire sous la courbe (µg • h/mL) | 39 (± 7) | 95 (± 11) |
| Demi-vie plasmatique (min) ^{xx} | 48 | 102 |
| Élimination urinaire | | |
| (% de la dose) | 75 (± 6) | 75 (± 8) |
| Clairance rénale (mL/min) | 173 (± 31) | 70 (± 9) |

^x Moyenne (± Écart type)

^{xx} Moyennes harmoniques

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

| | DL ₅₀ | |
|--------------------------|------------------|---------------|
| | Rat | Souris |
| Imipénem I.V. | > 2 000 mg/kg | ≈ 1 500 mg/kg |
| Cilastatine sodique I.V. | ≈ 5 000 mg/kg | ≈ 8 709 mg/kg |
| PRIMAXIN® I.V. | ≈ 1 000 mg/kg | ≈ 1 100 mg/kg |

Toxicité subaiguë et chronique

Imipénem

Le tableau 18 présente les principales études ayant servi à mesurer la toxicité, subaiguë et chronique, du produit.

Les études menées chez les animaux ont démontré que la toxicité de l'imipénem seul se limitait au rein. De la néphrotoxicité (caractérisée par une nécrose du tube contourné proximal) a été observée chez des lapins et des singes recevant de fortes doses d'imipénem (150 mg/kg, I.V. et 180 mg/kg, I.V., respectivement); le lapin est plus sensible que le singe à l'effet néphrotoxique de l'imipénem. On n'a observé aucune réaction défavorable après l'administration, durant 6 mois, d'imipénem à des rats (25 mâles et 25 femelles par dose) recevant des doses pouvant atteindre 180 mg/kg/jour ou à des singes (5 mâles et 5 femelles par dose) recevant des doses pouvant atteindre 120 mg/kg/jour.

TABLEAU 18
PRINCIPALES ÉTUDES ÉVALUANT LA TOXICITÉ SUBAIGUË ET CHRONIQUE DE PRIMAXIN®¹

| Durée | Espèces, nombre/sexe/groupe | Posologie (mg/kg/jour) | Posologie sans réaction défavorable (mg/kg/jour) | Principales réactions défavorables |
|---|------------------------------|---------------------------------|--|---|
| Études avec l'imipénem seul | | | | |
| 5 semaines, I.V. | Rat, 15 | 20, 60, 180 | 180 | Aucune réaction défavorable observée. |
| 5 semaines, I.V. | Singe, 3 M, 3 F | 20, 60, 180 | 60 | 1 sur 6, mort avec une nécrose tubulaire à la dose de 180; une autre mort de cause inconnue à la dose de 180, reliée possiblement à l'injection d'une solution fortement concentrée en médicament à cause de la posologie exigée. |
| 6 mois, I.V. (avec une autopsie à 3 mois) | Rat, 25 (10 pour l'autopsie) | 20, 60, 180 | 180 | Gain de poids supérieur chez les mâles recevant des doses de 60 et 180; aucune réaction défavorable observée. |
| 6 mois, I.V., S.-C. (avec une autopsie à 3 mois) | Singe, 5 (2 pour l'autopsie) | 30, 60 I.V. 120 S.-C. | 120 | Aucune réaction défavorable généralisée n'a été observée. |
| Études avec la cilastatine seule | | | | |
| 5 semaines, I.V. | Rat, 15 | 20, 100, 500 | 500 | Aucune réaction défavorable observée. |
| 5 semaines, S.-C. | Rat, 15 | 500, 1 250, 3 125 | 500 | Vacuolisation tubulaire rénale aux doses de 1 250 et 3 125. |
| 5 semaines, I.V. | Singe, 3 | 20, 100, 500 | 500 | Aucune réaction défavorable reliée au médicament. |
| 14 semaines, I.V. | Rat, 15 | 20, 100, 500 | 500 | Aucun changement relié au traitement. |
| Études avec l'imipénem et la cilastatine sodique administrés conjointement (PRIMAXIN®) | | | | |
| 5 semaines, I.V., S.-C. | Rat, 15 | 20:20, 80:80 I.V. 320:320 S.-C. | 320:320 | Aucune réaction défavorable reliée au médicament. |
| 5 semaines, I.V., S.-C. | Singe, 3 | 20:20, 60:60 I.V. 180:180 S.-C. | 180:180 | Aucun changement relié au traitement. |
| 14 semaines, I.V., S.-C. | Rat, 15 | 20:20, 80:80, 320:320 | 320:320 | Aucun changement relié au traitement. |
| 14 semaines, S.-C. | Singe, nourrisson 3 | 20:20, 60:60, 180:180 | 180:180 | Aucune réaction défavorable reliée au médicament. |
| 10 semaines, S.-C. | Singe, nouveau-né 5 M, 3 F | 180:180 | 180:180 | Aucune réaction défavorable reliée au médicament. |
| 6 mois I.V., S.-C. | Rat, 30 | 20:20, 80:80 I.V. 320:320 S.-C. | 320:320 | Aucune réaction défavorable observée. |
| 6 mois, I.V., S.-C. | Singe, 4 | 20:20, 60:60 I.V. 180:180 S.-C. | 180:180 | Aucune réaction défavorable observée. |

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

Cilastatine sodique

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

Imipénem-cilastatine sodique

L'administration concomitante de cilastatine sodique et d'imipénem dans la proportion de 1:1 a permis d'éviter les effets néphrotoxiques de l'imipénem chez le lapin et le singe, même avec des doses de 360 mg/kg/jour et de 180 mg/kg/jour, respectivement. À ces posologies, on observe de la néphrotoxicité lorsque l'imipénem est administré sans cilastatine. Cet effet protecteur de la cilastatine a été observé chez les singes à qui l'on avait administré conjointement, durant 6 mois, de l'imipénem et de la cilastatine.

Des études sur les lapins ont démontré que la cilastatine sodique prévient les effets néphrotoxiques de l'imipénem en bloquant son entrée dans les cellules tubulaires; cette action est apparemment distincte de l'inhibition obtenue à la suite de l'administration de déshydropeptidase-I.

Études sur la reproduction

Le tableau 19 dresse la liste des principales études ayant servi à mesurer l'effet de l'imipénem et de la cilastatine sodique, administrés seuls ou conjointement, sur la reproduction et le développement fœtal.

Fertilité

On a évalué l'effet de l'imipénem-cilastatine sodique sur la fertilité de rats mâles et femelles à qui l'on avait administré des doses d'imipénem-cilastatine sodique pouvant atteindre 320:320 mg/kg/jour. Les mâles avaient reçu le médicament pendant les 12 semaines précédant la période d'accouplement et jusqu'à la fin de celle-ci. Les femelles avaient reçu le médicament pendant les 15 jours précédant la période d'accouplement, durant celle-ci et jusqu'au 19^e jour de la gestation.

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

TABLEAU 19
PRINCIPALES ÉTUDES ÉVALUANT LA TOXICITÉ DE PRIMAXIN® SUR LA REPRODUCTION¹

| Genre d'étude | Espèces, nombre/sexe/groupe | Posologie (mg/kg/jour) | Principaux effets |
|---|--------------------------------|---------------------------------|---|
| Études avec l'imipénem seul | | | |
| Effets tératogènes, I.V. | Rat, 23 | 100, 300, 900 | Aucun signe de malformations fœtales; aucun effet sur la croissance et le comportement après la naissance. |
| Effets tératogènes, I.V. | Lapin, 20 | 10, 30, 60 | Aucun effet tératogène. |
| Études avec la cilastatine sodique seule | | | |
| Effets tératogènes, I.V./S.-C. | Rat, 25 | 40, 200, 1 000 | Aucun effet tératogène. |
| Effets tératogènes, I.V./S.-C. | Lapin, 10 | 30, 100, 300 | Aucun effet tératogène. |
| Études avec l'imipénem et la cilastatine sodique administrés conjointement (PRIMAXIN®) | | | |
| Fertilité, I.V./S.-C. (sans examen après le sevrage) | Rat, 15 mâles, 30 femelles | 20:20, 80:80, 320:320 | Aucun signe d'effet défavorable sur la fertilité (légère diminution du poids du fœtus vivant à la dose de 320:320). |
| Effets tératogènes, I.V. | Souris, 25 | 20:20, 80:80, 320:320 | Aucun effet tératogène. |
| Effets tératogènes, I.V./S.-C. (avec examen postnatal) | Rat, 35 | 20:20, 80:80, 320:320 | Aucun effet tératogène, aucun effet défavorable sur la croissance et le comportement après la naissance. |
| Fin de gestation et allaitement, I.V./S.-C. | Rat, 20 | 20:20, 80:80, 320:320 | Aucun effet défavorable observé. |
| Effets tératogènes, I.V./S.-C. | Macaque, 11 (I.V.), 14 (S.-C.) | I.V. : 40:40 S.-C. : 160:160 | Vomissements, perte de poids, décès, avortements aux 2 posologies; l'examen histologique n'a pas mis en évidence la cause des décès. Aucun signe d'effet tératogène. |
| Effets tératogènes, perfusion | Macaque, 45 (total) | 100:100 | Administration quotidienne en perfusion, à raison de 3 mg/mL, pendant des périodes de 10 jours (jours 21 à 30, 31 à 40 et 41 à 50). Aucune relation apparente entre la toxicité provoquée par le médicament (vomissements) et l'embryotoxicité. |

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

Tératologie

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

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

Singes

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

Lors d'une étude, des macaques gravides ont reçu, par injection intraveineuse rapide, des doses de 40:40 mg/kg/jour et, par injection sous-cutanée, des doses de 160:160 mg/kg/jour, du 20^e au 50^e jour de la gestation (11 et 14 singes par groupe, respectivement). Un groupe témoin de 14 guenons gravides ont reçu, par voie intraveineuse, un soluté de chlorure de sodium à

0,9 %. Les deux régimes posologiques d'imipénem-cilastatine sodique se sont révélés toxiques pour la mère et ont entraîné des décès, une diminution de l'appétit, une perte de poids, de la diarrhée et des vomissements. Dans ces deux groupes, 7 guenons sur 11 et 5 guenons sur 14 ont respectivement perdu leur embryon. On considère ces résultats comme une preuve évidente de la toxicité de ces régimes posologiques pour la mère. Il n'y a eu aucun signe d'effet tératogène chez les fœtus survivants.

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

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

Gestation et développement post-natal

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

Génotoxicité

Aucun signe de génotoxicité d'origine médicamenteuse n'a été observé lors des tests effectués avec l'imipénem ou la cilastatine sodique. La liste de ces tests figure au tableau 20.

TABLEAU 20
PRINCIPALES ÉTUDES ÉVALUANT LA GÉNOTOXICITÉ DE PRIMAXIN®

| Genre d'étude | Espèces, nombre/sexe/groupe | Posologie (mg/kg/jour) | Principaux effets |
|---|---|---|---|
| Études avec l'imipénem seul | | | |
| Effets mutagènes | Cellules V-79 | Concentration finale de 3, 10, 20, 36 mM dans le milieu de culture | Aucun signe d'activité mutagène. |
| Études avec la cilastatine sodique seule | | | |
| Effets mutagènes | Mutagenèse microbienne (<i>S. typhimurium</i>) | Avec et sans S-9** : 30, 100, 300, 1 000, 2 000 µg/boîte de Petri | Aucune réaction. |
| Études avec l'imipénem et la cilastatine sodique administrés conjointement (PRIMAXIN®) | | | |
| Effets mutagènes | Cellules V-79 | Avec S-9 : 1, 3, 4, 5, 7, 9, 11 mM Sans S-9 : 3, 5, 10, 15 mM | Aucun signe d'activité mutagène. |
| Effets mutagènes | Synthèse spontanée de l'ADN, hépatocytes de rat | Concentration finale de 3, 10, 14, 22 mM dans le milieu de culture | Aucune augmentation dans les noyaux marqués. |
| Effets mutagènes | Cytogénétique <i>in vivo</i> , moelle osseuse de souris | 59, 197, 590 mg/kg | Aucune aberration chromosomique n'a été remarquée. |
| Effets mutagènes | Cytogénétique <i>in vitro</i> (détermination des doses) | Avec et sans S-9 : 0,2, 0,67, 2,0, 6,7, 20 mM et 2,0, 6,7, 20, 67 µM | Fréquence plus élevée d'échanges entre les chromatides sœurs; l'étude a été reprise et des tests d'échanges <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> entre les chromatides sœurs ont été effectués (voir l'étude mentionnée ci-après). |
| Effets mutagènes | Recherche <i>in vitro</i> d'aberrations chromosomiques | Avec S-9 : 8,5, 6,4, 4,2, 2,1, 1,1 mM; sans S-9 : 21,2, 17,0, 12,7, 8,5, 4,2 mM | Aucune réaction. |

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

BIBLIOGRAPHIE

1. Acar JF. Therapy for lower respiratory tract infections with imipenem/cilastatin: a review of worldwide experience. *Rev Infect Dis* 1985;7(Suppl 3):S513-S517.
2. Barza M. Imipenem: first of a new class of beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med* 1985;103:552-60.
3. Calandra GB, Brown KR, Grad LC, Ahonkhai VI, Wang C, Aziz MA. Review of adverse experiences and tolerability in the first 2516 patients treated with imipenem/cilastatin. *Am J Med* 1985;78(Suppl 6A):65-70.
4. Calandra G; Ricci F, Wang C, Brown K. Cross-resistance and imipenem. *Lancet* 1986;340-1.
5. Eron LJ. Imipenem/cilastatin therapy in bacteremia. *Am J Med* 1985;78(Suppl 6A):87-91.
6. Hashizume T, Ishino F, Nakagawa JI, Tamaki S, Matsuhashi M. Studies on the mechanism of action of imipenem (N-formimidoyl thienamycin) *in vitro*: binding to the penicillin-binding proteins (PBPs) in *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* and inhibition of enzyme activities due to the PBPs in *E. coli*. *J Antibiot* 1984;XXXVII(4):394-400.
7. Iannini PB, Kunkel MJ, Hilton E, Iannini GM.: Imipenem/cilastatin: general experience in a community hospital. *Am J Med* 1985;78(Suppl 6A):122-126
8. Ito K, Izumi K, Takagi H, Tamaya T, Hayasaki M. Fundamental and Clinical Evaluation of Imipenem/Cilastatin sodium in the Perinatal Period. *Jpn J Antibiot* 1988;41(11):1778-85.
9. Jones RN. Review of the *in vitro* spectrum of activity of imipenem. *Am J Med* 1985;78(Suppl 6A):22-32.
10. Kager L, Nord CE. Imipenem/cilastatin in the treatment of intraabdominal infections: a review of worldwide experience. *Rev Infect Dis* 1985;7(Suppl 3):S518-S521.
11. Kirkpatrick B, Ashby J, Wise R. Beta-lactams and imipenem. *Lancet* 1986;802.
12. Kropp H, Sundelof JG, Kahan JS, Kahan FM, Birnbaum J. MK0787 (N-formimidoyl thienamycin): evaluation of *in vitro* and *in vivo* activities. *Antimicrob Agents Chemother* 1980; 17(6):993-1000.
13. Kropp H, Sundelof JG, Hajdu R, Kahan FM. Metabolism of thienamycin and related carbapenem antibiotics by the renal dipeptidase: dehydropeptidase-I. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;22:62-70.
14. Kropp H, Gerckens L, Sundelof JG, Kahan FM. Antibacterial activity of imipenem: the first thienamycin antibiotic. *Rev Infect Dis* 1985;7(Suppl 3):S389-S410.
15. Livermore D. Class I beta-lactamase expression in *Pseudomonas aeruginosa* and cephalosporin resistance. *Lancet* 1986;450.
16. Neu HC. Carbapenems: special properties contributing to their activity. *Am J Med* 1985;78(Suppl 6A):33-9.
17. Norrby SR. Imipenem/cilastatin: rationale for a fixed combination. *Rev Infect Dis* 1985;7(Suppl 3):S447-S451.
18. Norrby SR. Imipenem/cilastatin versus gentamicin/clindamycin for treatment of serious bacterial infections. *Lancet* 1984;1(8382):868-71.
19. Nord CE, Kager L, Philipson A, Stiernstedt G. Effect of imipenem/cilastatin on the colonic microflora. *Rev Infect Dis* 1985;7(Suppl 3):S432-S434.
20. Pastel DA. Drug review: imipenem-cilastatin antibiotic combination. *Clin Pharm* 1986;5:719-36.
21. Rogers JD, Meisinger MAP, Ferber F, Calandra GB, Demetriades JL, Bland JA. Pharmacokinetics of imipenem and cilastatin in volunteers. *Rev Infect Dis* 1985;7(Suppl 3):S435-S446.
22. Salata RA, Gebhart RL, Palmer DL, Wade BH, Scheld WM, Groschel DHM, Wenzel RP, Mandell GL, Duma RJ. Pneumonia treated with imipenem/cilastatin. *Am J Med* 1985;78(Suppl 6A):104-9.
23. Solomkin JS, Fant WK, Rivera JO, Alexander JW. Randomized trial of imipenem/cilastatin versus gentamicin and clindamycin in mixed flora infections. *Am J Med* 1985;78(Suppl 6A):85-91.
24. Thabaut A, Philippon A, Meyran M. Activité comparée des bêta-lactamines actives sur *Pseudomonas aeruginosa* en fonction des phénotypes de résistance. *Presse Méd* 1984;768-71.
25. Wade JC, Standiford HC, Drusano GL, Johnson DE, Moody MR, Bustamante CI, Joshi JH, deJongh C, Schimpff SC. Potential of imipenem as single-agent empiric antibiotic therapy of febrile neutropenic patients with cancer. *Am J Med* 1985;78(Suppl 6A):62-72.

www.merckfrosst.com



MERCK FROSST

Découvrir toujours plus.
Vivre toujours mieux.

MERCK FROSST CANADA LTÉE
KIRKLAND, QUÉBEC, CANADA