

MONOGRAPHIE

 PRIMAXIN®

(imipénem-cilastatine sodique pour injection, USP)

Perfusion intraveineuse

ANTIBIOTIQUE

MERCK FROSST CANADA LTÉE
Kirkland, Québec, Canada

Numéro de la demande : 133602

10,02-a_133602

Date de révision :
Le 19 février 2010

PRIMAXIN® est une marque déposée de Merck Sharp & Dohme Corp., filiale de **Merck & Co., Inc.**, utilisée sous licence.

NOM DU MÉDICAMENT

PrPRIMAXIN®

(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.

[*Enterococcus faecium* (autrefois appelé *Streptococcus faecium*) n'est pas sensible à PRIMAXIN®.]

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.

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.

Maladies associées à *Clostridium difficile*

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

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

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

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 cas rapportés dans la littérature ont montré que l'administration de carbapénems, y compris l'imipénem, à des patients recevant de l'acide valproïque ou du divalproex sodique entraîne une réduction des taux sériques d'acide valproïque. Par conséquent, les taux d'acide valproïque pourraient chuter sous le niveau thérapeutique en raison de cette interaction. Dans certains cas, l'administration conjointe d'imipénem et d'acide valproïque a entraîné des crises d'épilepsie perthérapeutiques. Il est possible que l'augmentation de la dose d'acide valproïque ou de divalproex sodique soit insuffisante pour contrer cette interaction. L'administration conjointe d'imipénem et d'acide valproïque / divalproex sodique est habituellement déconseillée. Des antibactériens autres que des carbapénems devraient être envisagés pour traiter les infections chez les patients dont les convulsions sont bien maîtrisées au moyen de l'acide valproïque ou du divalproex sodique. Si l'administration de PRIMAXIN® est nécessaire, l'ajout d'un autre anticonvulsivant devrait être envisagé (voir Interactions médicament-médicament).

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 généralisées 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.

Des cas rapportés dans la littérature ont montré que l'administration de carbapénems, y compris l'imipénem, à des patients recevant de l'acide valproïque ou du divalproex sodique entraîne une réduction des taux sériques d'acide valproïque. Par conséquent, les taux d'acide valproïque pourraient chuter sous le niveau thérapeutique en raison de cette interaction. Dans certains cas, l'administration conjointe d'imipénem et d'acide valproïque a entraîné des crises d'épilepsie perthérapeutiques. On ignore quels sont les mécanismes sous-jacents à cette interaction (voir PRÉCAUTIONS - Généralités).

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

	Fréquence (%)
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
Candidose	0,1
Érythème 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 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
- Pancytopénie
- 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 le tableau 1).

TABLEAU 1
POSOLOGIE DE PRIMAXIN® CHEZ L'ADULTE

Administration I.V.			
Gravité de l'infection	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 $\leq 5 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ($\leq 0,08 \text{ mL/s/1,73 m}^2$), 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.

Homme : Poids (kg) x (140 – âge)
 72 x créatinine sérique (mg/100 mL)

Femme : 0,85 x 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 :

Homme : (poids maigre, kg) x (140 – âge [ans]) x 1,4736
 72 x taux de créatinine sérique (µmol/L)

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

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 :

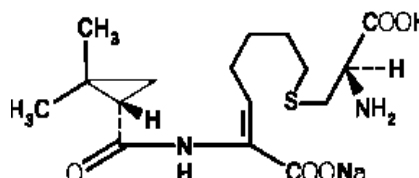
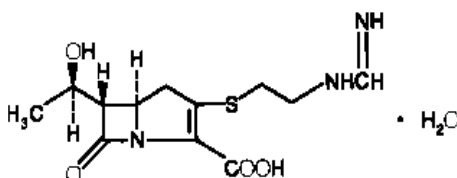
Imipénem

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

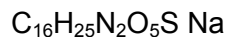
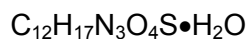
Cilastatine sodique

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

Formules développées :



Formules moléculaires :



Poids moléculaires :

317,37

380,43

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.

La cilastatine est un composé amorphe, hygroscopique, de couleur blanc cassé ou blanc jaunâtre. Elle est très soluble dans l'eau et 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 renfermant après reconstitution soit 250 mg, soit 500 mg d'imipénem sous forme hydratée et de cilastatine sous forme de sel sodique.

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.

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[®] 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)**.

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)

ENTREPOSAGE

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

MICROBIOLOGIE

Mode d'action

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

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

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

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

Mécanisme de résistance

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

- Perméabilité réduite de la membrane externe des bactéries à Gram négatif (due à une baisse de production de porines)
- Élimination active de l'imipénem de la cellule par une pompe à efflux
- Affinité réduite des PFP pour l'imipénem
- Résistance de l'imipénem à l'hydrolyse par la plupart des bêta-lactamases, y compris les pénicillinases et les céphalosporinases produites par les

bactéries à Gram positif et à Gram négatif, à l'exception de certaines bêta-lactamases capables d'hydrolyser les carbapénems, appelées carbapénémases. Les espèces résistant aux autres carbapénems présentent habituellement une co-résistance à l'imipénem. Il n'existe aucune résistance croisée visant les mêmes cibles entre l'imipénem et les quinolones, les aminosides, les macrolides et les tétracyclines.

Interaction avec d'autres antimicrobiens

Au cours de tests effectués sur diverses espèces d'*Enterobacteriaceae* et sur *Pseudomonas aeruginosa* producteurs de céphalosporinase chromosomique de type I, on a démontré que l'imipénem 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 subinhibitrices d'imipénem. Les bactéries productrices de céphalosporinases inductibles demeurent, toutefois, sensibles à l'imipénem.

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

Spectre d'activité

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 (Tableau 3).

TABLEAU 3
ACTIVITÉ *IN VITRO* DE L'IMIPÉNEM 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 négatif														
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	64	3	1 - 8	2,67	4,79						21	63	100	
<i>Acinetobacter calc. anitratus</i>	183	8	0,007 - 12,5	0,21	0,39	4	6	55	90	96	97	97	97	100
<i>Acinetobacter calc. alcaligenes</i>	12	1	0,25 - 0,5	0,50	0,50				100					
<i>Acinetobacter calc. haemolyticus</i>	15	1	0,25 - 1	0,50	1,00				50	100				
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	209	6	0,03 - 8	0,25	0,51			48	90	96	99	99	100	
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	88	5	0,018 - 1	0,08	0,23	18	38	82	93	100				
<i>Acinetobacter</i> spp.	139	6	0,01 - > 50	0,12	0,34		45	87	87	99	99	99	99	99
<i>Aeromonas hydrophila</i>	50	2	< 0,05 - 4	0,21	0,79	5	10	55	55	91	91	100		
<i>Alcaligenes faecalis</i>	30	3	0,125 - 2	0,31	0,71			33	83	92	100			
<i>Alcaligenes</i> spp.	33	1	0,125 - 2	1,00	2,00					50	100			
<i>Bordetella bronchicanis</i>	18	2	0,125 - 32	2,24	4,00				14	14	14	93	93	93
<i>Citrobacter diversus</i>	173	8	0,1 - 2	0,35	0,64		7	37	74	79	100			
<i>Citrobacter freundii</i>	181	5	0,06 - 4	0,30	0,67		21	38	60	78	98	100		
<i>Enterobacter aerogenes</i>	136	6	0,05 - 8	0,29	0,93	6	19	32	56	69	91	98	100	
<i>Enterobacter agglomerans</i>	75	2	< 0,13 - 4	0,46	0,92			5	54	90	90	100		
<i>Enterobacter cloacae</i>	306	6	0,03 - 12,5	0,21	1,07		34	36	47	80	98	99	99	100
<i>Enterobacter</i> spp.	824	13	0,03 - 8	0,34	1,18			32	47	77	90	99	100	
<i>Escherichia coli</i>	958	18	< 0,06 - 25	0,11	0,24	19	54	75	92	97	98	98	99	99
<i>Flavobacterium llb</i>	33	3	0,15 - 128	2,97	28,07							50	50	50
<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	14	2	16 - 64	21,53	43,07								29	29
<i>Haemophilus influenzae</i>	341	11	0,01 - 32	0,97	1,88	2	4	7	27	45	77	80	94	99
<i>Hafnia alvei</i>	14	2	0,1 - 1	0,18	0,46		18	50	90	100				
<i>Klebsiella oxytoca</i>	31	2	0,1 - 0,5	0,19	0,37	7	23	70	100					
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	499	11	0,01 - 4	0,16	0,38	4	31	69	89	93	98	100		
<i>Klebsiella</i> spp.	376	9	< 0,06 - 4	0,20	0,33		22	71	89	97	97	100		
<i>Moraxella</i> spp.	28	1	0,125 - 16	0,06	0,25	50	50	90	90	90	90	90	90	100
<i>Morganella morganii</i>	426	16	0,05 - 16	1,58	2,94				9	20	57	90	99	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 10⁸ bactéries/mL.

* Les échantillons bactériens ont été prélevés avant 1987 dans le cadre d'études internationales et nord-américaines, y compris d'études cliniques de base. Des cas de résistance, variant selon la région, ont été rapportés depuis pour des micro-organismes tels que *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter*, *Staphylococcus*.

TABLEAU 3 (suite)
ACTIVITÉ *IN VITRO* DE L'IMIPÉNEM 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 négatif (suite)															
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	379	8	< 0,004 - 1,28	0,09	0,28	18	41	75	83	97	100				
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> [lact+]	23	1	< 0,008 - 2	0,06	0,25	50	50	90	90	90	100				
<i>Neisseria meningitidis</i>	275	5	0,005 - > 0,25	0,05	0,10	40	77	96	96	96	96	96	96	96	96
<i>Pasteurella multocida</i>	10	1	< 0,06 - 2	0,50	1,00				50	90	100				
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	15	1	< 0,13 - 0,25	0,06	0,25		50	100							
<i>Proteus mirabilis</i>	581	15	0,03 - 32	1,12	2,90			10	13	29	62	89	99	99	
<i>Proteus vulgaris</i>	158	8	0,05 - 8	0,92	2,96			12	17	29	64	90	100		
<i>Proteus</i> spp.	65	3	0,5 - 4	1,86	3,72					12	41	82	100		
<i>Proteus/Providencia</i> spp.	315	2	0,12 - 8	2,00	4,00						50	90	100		
<i>Providencia rettgeri</i>	88	5	0,05 - 8	0,64	1,47				37	70	86	93	100		
<i>Providencia stuartii</i>	131	7	< 0,06 - 8	1,04	2,18			1	19	38	75	97	100		
<i>Providencia</i> spp.	87	5	0,12 - 8	1,19	1,80					41	93	96	100		
<i>Pseudomonas acidovorans</i> ^a	39	3	0,075 - 2	0,41	0,89				44	81	100				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1917	32	0,05 - 250	1,42	3,25					27	64	85	93	99	
<i>Pseudomonas cepacia</i> ^b	77	6	0,018 - > 50	13,84	26,46							10	30	68	
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	20	2	< 0,13 - 16	2,00	11,31						50	50	75	100	
<i>Pseudomonas maltophilia</i> ^c	191	10	0,08 - > 128	117,00	133,00									0	
<i>Pseudomonas pseudomallei</i>	4	1	0,5 - 64	2,00	64,00						50	50	50	50	
<i>Pseudomonas putida</i>	47	5	0,15 - 2	0,92	1,39				6	57	100				
<i>Pseudomonas putrefaciens</i> ^d	20	2	0,5 - 5	1,41	4,73						50	63	100		
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	53	3	0,15 - 2	0,61	0,88			5	45	66	100				
<i>Pseudomonas</i> alc.- <i>P. Pseudoalcaligenes</i>	16	2	< 0,13 - 2	0,15	0,77		34	34	62	84	100				
<i>Pseudomonas pickettii</i> [VA-1] ^e	11	1	0,5 - 4	2,00	2,00						90	100			
<i>Pseudomonas</i> spp.	91	4	0,05 - 64	0,71	2,18					26	66	81	81	89	96
<i>Rhodococcus</i> spp.	11	1	< 0,39 - < 0,39	< 0,39	< 0,39					100					
<i>Salmonella</i> spp.	50	3	0,06 - 2	0,13	0,28		55	85	85	85	100				
<i>Salmonella/Citrobacter</i> spp.	10	1	< 0,13 - 0,5	0,50	0,50					100					
<i>Serratia marcescens</i>	880	23	0,016 - 25	0,60	1,37		1	15	31	74	83	96	99	99	
<i>Shigella</i>	33	2	0,1 - 1	0,17	0,27		33	67	97	100					
<i>Yersinia like</i>	13	1	< 0,12 - 0,25	0,25	0,25				100						
<i>Yersinia enterocolitica</i>	198	4	0,06 - 1	0,24	0,48	2	4	52	97	100					
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	15	1	< 0,12 - 0,25	0,06	0,25	50	50	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.

^a *Pseudomonas acidovorans* est désormais connue sous le nom de *Deiftia acidovorans*

^b *Pseudomonas cepacia* est désormais connue sous le nom de *Burkholderia cepacia*

^c *Pseudomonas maltophilia* est désormais connue sous le nom de *Stenotrophomonas maltophilia*

^d *Pseudomonas putrefaciens* est maintenant connue sous le nom de *Shewanella putrefaciens*

^e *Pseudomonas pickettii* est maintenant connue sous le nom de *Ralstonia pickettii*

TABLEAU 3 (suite)
ACTIVITÉ *IN VITRO* DE L'IMIPÉNEM 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>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> (β-hémol., gr. B)	265	8	0,005 - 0,6	0,02	0,03	97	100							
<i>Streptococcus</i> (gr. C)	8	1	< 0,015	< 0,015	< 0,015	100								
<i>Streptococcus</i> (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> ^f	778	22	0,016 - 128	0,94	1,69				16	52	87	91	97	98
<i>Streptococcus faecium</i> ^g	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>Viridans strep.</i>	60	4	< 0,001 - 4	0,01	0,05	71	78	96	96	96	96	100		
<i>Viridans strep.</i> [R-pén.]	16	1	0,06 - 2	0,50	2,00				50	50	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.

^f *Streptococcus faecalis* est maintenant connue sous le nom de *Enterococcus faecalis*

^g *Streptococcus faecium* est maintenant connue sous le nom de *Enterococcus faecium*

TABLEAU 3 (suite)
ACTIVITÉ *IN VITRO* DE L'IMIPÉNEM 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
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 fragilis</i> spp.	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 bifermentans</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 10⁸ bactéries/mL.

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

Épreuves de sensibilité

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

Méthodes de dilution

Des méthodes quantitatives sont utilisées pour déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des antimicrobiens. Les CMI, qui représentent des estimations de la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens, doivent être déterminées au moyen de tests normalisés fondés sur les méthodes de dilution en bouillon ou en gélose ou des méthodes équivalentes, utilisant des concentrations standard d'inoculum et d'imipénem en poudre. Les CMI doivent être interprétées selon les critères présentés au tableau 4

Méthodes de diffusion

Les méthodes quantitatives utilisant la mesure du diamètre des zones de diffusion fournissent, elles aussi, des estimations reproductibles de la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens. Une de ces méthodes normalisées repose sur l'utilisation de concentrations standard d'inoculum. On se sert de disques de papier imprégnés de 10 µg d'imipénem pour évaluer la sensibilité des micro-organismes à cet antibiotique. Pour la méthode de diffusion avec disques, l'interprétation des résultats s'effectue selon les critères présentés au tableau 4.

TABLEAU 4
CRITÈRES D'INTERPRÉTATION DE LA SENSIBILITÉ À L'IMPÉNEM DU CLSI^a

Agent pathogène ^a	Technique de dilution (CMI en µg/mL)			Test de diffusion avec disques (diamètre des zones de diffusion en mm)		
	S	I	R	S	I	R
Aérobies (à l'exception de celles énumérées ci-dessous)	≤ 4	8	≥ 16	≥ 16	14-15	≤ 13
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,12	0,25-0,5	≥ 1	—	—	—
<i>Streptococcus</i> spp. autres que <i>S. pneumoniae</i> ^b	—	—	—	—	—	—
<i>Haemophilus</i> spp ^c	≤ 4	—	—	≥ 16	—	—
Anaérobies	≤ 4	8	≥ 16	—	—	—

^a fait référence aux agents pathogènes énumérés à la section INDICATIONS de la monographie; les techniques de dilution en bouillon et en gélose ne peuvent être utilisées qu'avec les aérobies autres que *Haemophilus* spp. et *Streptococcus pneumoniae* pour lesquelles seules les méthodes de dilution en bouillon peuvent être utilisées; le nombre correspondant aux anaérobies a été établi à l'aide d'une méthode de dilution en gélose; un tiret correspond à la mention « sans objet »; pour de plus amples renseignements ou pour connaître les méthodes de laboratoire qui s'appliquent, voir les documents du CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) suivants : M7-A7: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically (janv. 2006); M11- A7: Methods for antimicrobial susceptibility testing for anaerobic bacteria (janv. 2007); M100-S20: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing (janv. 2010)

^b il n'existe aucun critère d'interprétation du CLSI pour l'évaluation des CMI de *Streptococcus* β-hémolytique ou de *Streptococcus* spp. (gr. *viridans*) vis-à-vis l'imipénem (tableaux 2 H1 et 2 H2 du document M100-S20 du CLSI);

^c l'absence de données concernant les souches résistantes nous empêche de définir toute catégorie autre que « sensible » (voir le tableau 2E dans le document M100-S20 du CLSI)

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

Contrôle de la qualité

Les méthodes normalisées d'évaluation de la sensibilité exigent l'utilisation de micro-organismes de référence pour contrôler les aspects techniques de la procédure. Les méthodes de dilution utilisant une poudre standard d'imipénem et les méthodes de diffusion utilisant un disque de 10 µg d'imipénem devraient donner des résultats se situant dans la gamme des valeurs indiquées au tableau 5.

TABLEAU 5
CONTRÔLE DE LA QUALITÉ DES ÉPREUVES DE SENSIBILITÉ À
L'IMPÉNEM – GAMMES DE VALEURS ACCEPTABLES

Souche utilisée pour le contrôle de la qualité	ATCC ^{® a}	Test de dilution (CMI en µg/mL)	Test de diffusion avec disques (diamètre des zones de diffusion en mm)
<i>Enterococcus faecalis</i> ^b	29212	0,5-2	SO
<i>Staphylococcus aureus</i> ^b	29213	0,015-0,06	SO
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^c	49619	0,03-0,12	SO
<i>Escherichia coli</i> ^b	25922	0,06-0,25	26-32
<i>Haemophilus influenzae</i> ^c	49766	0,25-1	SO
<i>Haemophilus influenzae</i> ^c	49247	SO	21-29
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^b	27853	1-4	20-28
<i>Bacteroides fragilis</i> ^d	25285	0,03-0,125	SO
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ^d	29741	0,125-0,5	SO
<i>Eubacterium lentum</i> ^d	43055	0,125-0,5	SO

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

^b fait référence au document M100-S20 du CLSI (dilution en bouillon, tableau 4 ; diffusion avec disques, tableau 3)

^c fait référence au document M100-S20 du CLSI (dilution en bouillon, tableau 4A ; diffusion avec disques, tableau 3A)

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

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

Cilastatine sodique

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

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

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

Imipénem-cilastatine sodique

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

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

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

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

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

Des études *in vivo* chez le rat ont démontré que l'imipénem provoque des convulsions lors de l'application directe du médicament dans la citerne cérébello-médullaire. L'administration concomitante dans ce même modèle animal de cilastatine sodique et d'imipénem n'a pas révélé de différence quant au risque de

convulsions, comparativement à l'administration de l'imipénem seul. Bien que l'introduction directe d'imipénem dans le cerveau du rat puisse avoir un effet convulsivant, aucun signe d'une telle activité n'a été observé chez les rats qui avaient reçu par voie sous-cutanée, une fois par jour pendant 6 mois, des doses d'imipénem seul pouvant atteindre 180 mg/kg/jour, ou des doses d'imipénem-cilastatine sodique pouvant atteindre 320:320 mg/kg/jour. De plus, on n'a observé aucun signe d'activité convulsivante chez des singes rhésus qui avaient reçu, par voie intraveineuse, une fois par jour pendant 5 semaines, des doses d'imipénem seul pouvant atteindre 180 mg/kg/jour, ou par voie sous-cutanée, des doses d'imipénem-cilastatine sodique pouvant atteindre 180:180 mg/kg/jour, une fois par jour pendant 6 mois.

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

Systemes cardiovasculaire et respiratoire

Imipénem

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

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

Cilastatine sodique

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

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

Imipénem-cilastatine sodique

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

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

Autres systèmes**Imipénem**

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

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

Chez 7 chiens femelles, la sécrétion gastrique provoquée par le tétrapeptide terminal de la gastrine a entraîné, pour la cueillette s'échelonnant entre 0 et 30 minutes, une sécrétion acide totale significativement réduite (59 %, $p < 0,05$) après l'administration par voie orale d'une dose de 20 mg/kg d'imipénem. On a

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

Cilastatine sodique

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

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

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

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

Imipénem-cilastatine sodique

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

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, subséquentement. 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 6. 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 6
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 7, respectivement.

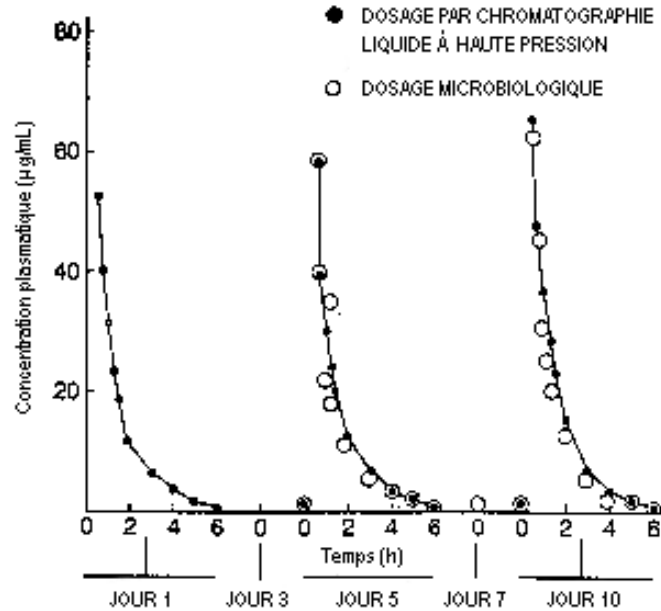


FIGURE 1
PROFILS DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES MOYENNES DE
L'IMIPÉNEM LORS DE L'ADMINISTRATION EN PERFUSION I.V.
DE 1 000:1 000 mg DE PRIMAXIN® DURANT 30 MINUTES,
TOUTES LES 6 HEURES (n = 6)

TABLEAU 7
CONCENTRATIONS URINAIRES MOYENNES D'IMIPÉNEM ($\mu\text{g}/\text{mL} \pm \text{É.T.}$)
LORS DE L'ADMINISTRATION EN PERFUSION I.V. DE 1 000:1 000 mg
DE PRIMAXIN® DURANT 30 MINUTES, TOUTES LES 6 HEURES

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

Le tableau 8 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 8
PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DE L'IMIPÉNEM 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 ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	Demi-vie plasmatique (min)*	Quantité récupérée dans l'urine en 6 h (mg)	Clairance rénale cumulative (mL/min)	Clairance plasmatique (mL/min)
IMIPÉNEM						
Jour 1	13,6 ($\pm 3,7$)	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 ^x	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

^x 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 µg/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 fécès est presque nulle.

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

On n'observe aucune accumulation d'imipénem et de cilastatine dans le plasma lorsque 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 9 présente les concentrations d'imipénem retrouvées à la fois dans le sérum et divers tissus et liquides organiques.

TABLEAU 9
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)
				CONC. MAXIMALE	
				MOYENNE (VALEURS EXTRÊMES)	
Bile ⁽¹⁾	500	20	9	12,5 (5,25 - 20,3)	—
		180		> 1 (0,46 - 2,73)	—
	1 000	20	8	25,0 (10,7 - 51,28)	—
		180		(1,45 - 4,12)	—
				MOYENNE ± ÉCART TYPE	MOYENNE ± ÉCART TYPE
					(n = 4)
Céphalo-rachidien ⁽²⁾	1 000	60	4	2,0 (± 1,3)	22,3 (± 14,6)
		90		1,5 (± 0,1)	8,0 (± 1,6)
		120		2,7 (± 2,3)	13,9 (± 14,4)
				MOYENNE (VALEURS EXTRÊMES)	CONC. MAXIMALE MOYENNE ± ÉCART TYPE**
Salive ⁽³⁾	1 000	15 - 60	10	0,38 (0,3 - 0,6)	34,9 (± 4,0)
Expectorations ⁽³⁾	1 000	15 - 120	7	4,4 (2,1 - 10,4)	(n = 32)
Os ⁽³⁾	1 000	30 - 120	10	2,6 (0,4 - 5,4)	
Drainage d'une plaie ⁽³⁾	1 000	15 - 120	9	7,2 (1,7 - 22,6)	
Liquide gastrique ⁽³⁾	1 000	15 - 90	6	0,9 (0,4 - 1,7)	
				MOYENNE ± ERREUR TYPE	MOYENNE ± ERREUR TYPE
Valvules cardiaques ⁽⁴⁾	1 000	0 - 60	3	3,3 (± 0,7)	47,2 (± 4,7)
Graisses ⁽⁴⁾	1 000	0 - 60	10	0,8 (± 0,3)	(n = 16)
Muscles ⁽⁴⁾	1 000	0 - 60	10	2,5 (± 0,7)	
Myomètre ⁽⁴⁾	500	60 - 120	5	2,5 (± 0,3)	14,6 (± 1,6)
Endomètre ⁽⁴⁾	500	60 - 120	5	1,6 (± 0,3)	(n = 5)
Trompes de Fallope ⁽⁴⁾	500	60 - 120	2	1,4 (± 0,1)	

** 15 minutes après la perfusion

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

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

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

(4) Kümmel, 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 10 présente les résultats pharmacocinétiques de deux études au cours desquelles une dose unique d'imipénem-cilastatine sodique a été administrée à des enfants.

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

ÂGES EXTRÊMES (ans)	NOMBRE DE PATIENTS	AIRE SOUS LA COURBE* ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}/\text{mg}$)	CLAIRANCE PLASMATIQUE ($\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$)	VOLUME DE DISTRIBUTION (L/kg)	$T_{1/2}^+$ (min)	ÉLIMINATION URINAIRE (% DE LA DOSE)
2 - 12	20 [†]	0,20/0,29 (n = 9)/(n = 3)	5,33/4,20 (n = 9)/(n = 3)	0,25/0,17 (n = 9)/(n = 3)	55,8/36,5 (n = 20)/(n = 10)	61,0/79,0 (n = 7)/(n = 5)
2 - 9	9	0,18/0,20	5,40/4,90	0,22/0,15	53,7/37,9	41,0/66,0

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

+ Moyennes harmoniques

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

Le tableau 11 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 11
VALEURS MOYENNES DES PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DE L'IMIPÉNEM ET
DE LA CILASTATINE APRÈS L'ADMINISTRATION DE DOSES MULTIPLES À DES ENFANTS

N. TOTAL DE PATIENTS	ÂGES EXTRÊMES (ans)	AIRE TOTALE SOUS LA COURBE ^{xx} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}/\text{mg}$) ^{**}	CLAIRANCE PLASMATIQUE ($\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$) ^{**}	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

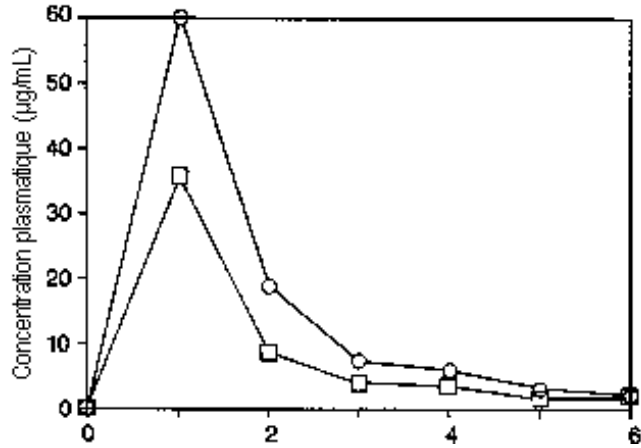
xx L'aire sous la courbe pour chaque intervalle posologique (0 - 6 h) est exprimée en mg de médicament administré.

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.

Concentration plasmatique de l'imipénem



Concentration plasmatique de la cilastatine

Temps en heures après le début de la perfusion à l'état d'équilibre
(Après l'administration d'au moins 11 doses)

□ 15 mg/kg = 12 patients ○ 25 mg/kg = 13 patients

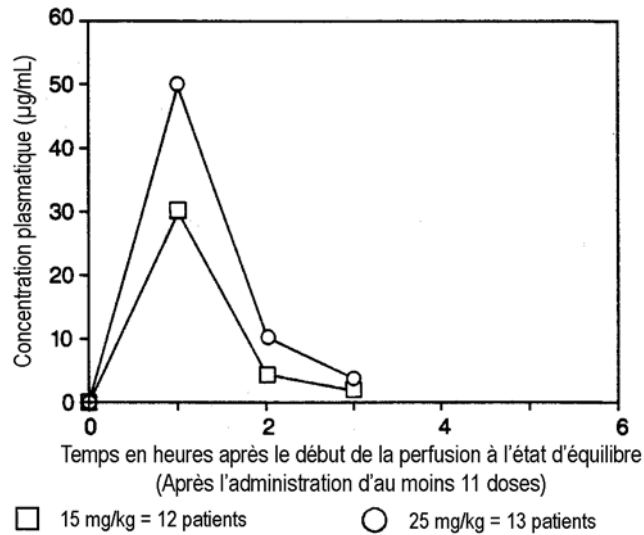


FIGURE 2

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 12 présente les paramètres pharmacocinétiques de l'imipénem et de la cilastatine.

TABLEAU 12
PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DE L'IMIPÉNEM ET DE LA
CILASTATINE CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES (DOSE UNIQUE DE
500:500 mg ADMINISTRÉE EN PERFUSION I.V. DURANT 20 MINUTES)

PARAMÈTRE	IMIPÉNEM		CILASTATINE	
	MOYENNE (\pm ÉCART TYPE)	VALEURS EXTRÊMES	MOYENNE (\pm ÉCART TYPE)	VALEURS EXTRÊMES
Élimination urinaire totale (% de la dose)	58 \pm 7	49 - 66	69 \pm 11	49 - 80
Clairance rénale (mL/min)	79 \pm 11	67 - 95	98 \pm 26	64 - 133
Clairance plasmatique (mL/min)	132 \pm 10	122 - 147	142 \pm 22	117 - 171
Aire totale sous la courbe (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 13 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 13
PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DE L'IMIPÉNEM ET DE LA
CILASTATINE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'INSUFFISANCE RÉNALE
(DOSE UNIQUE DE 250:250 mg ADMINISTRÉE EN PERFUSION I.V.
DURANT 5 MINUTES)

GROUPE	NOMBRE DE PATIENTS	ÂGE MOYEN (ans)	CLAIRANCE DE LA CRÉATININE mL/min/1,73 m ² (mL/s/1,73 m ²)	% DE LA DOSE ÉLIMINÉE DANS L'URINE	CLAIRANCE RÉNALE (mL/min)	CLAIRANCE PLASMATIQUE (mL/min)	AIRE SOUS LA COURBE ^x µg•h/mL	T _{1/2} ^{xx} (min)
IMIPÉNEM								
I	6	22,8	> 100 (> 1,7)	46,2	101,9	219,5	19,8	56
II	6	41,8	31 - 99 (0,52 - 1,65)	51,0 ^y	77,7 ^y	157,2	30,3	92
III	9	50,8	10 - 30 (0,17 - 0,50)	26,1 ^{zz}	24,2 ^{zz}	86,2	51,6	139
IV	2	32 et 67	< 10 (< 0,17)	11,3	8,5	69,3	60,6	160
V _a	4	42,3	Hémodialyse [†]			184,0	23,1	74
V _b	4	61,5	Hémodialyse ^{††}	3,4	1,8	59,1	73,1	181
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

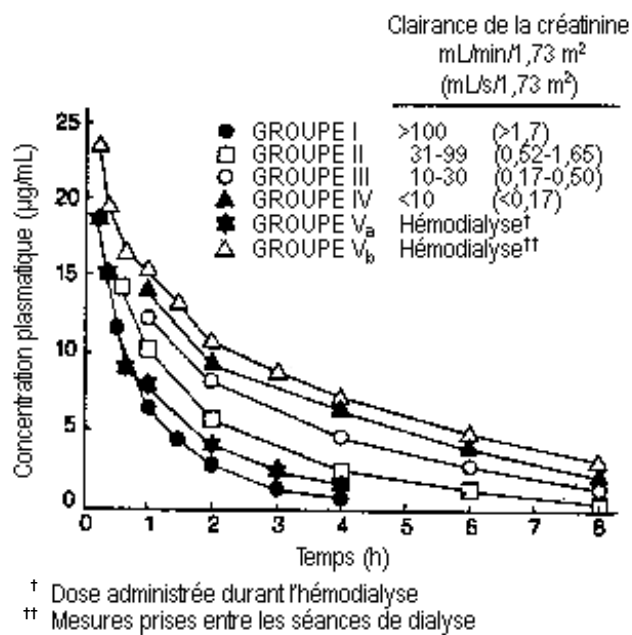


FIGURE 3

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

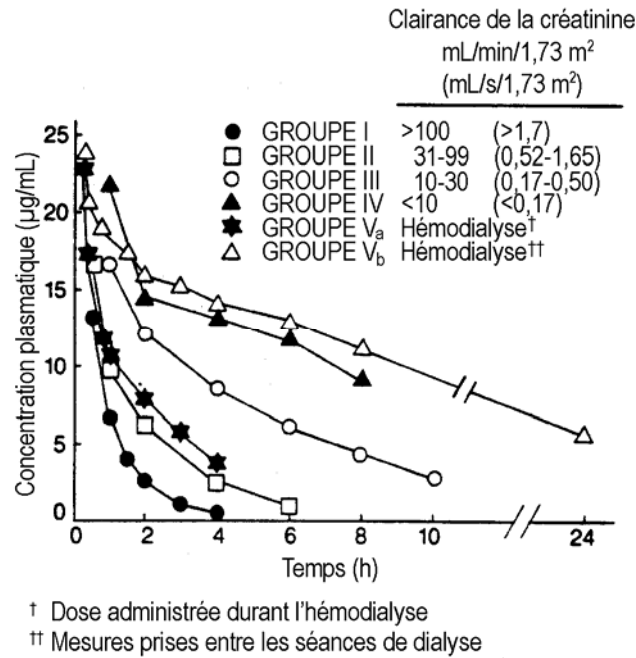


FIGURE 4

**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 14 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 14
PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DE L'IMIPÉNEM 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)
IMIPÉNEM						
I ^a	1 ^{re}	250,1 (± 45,5) n = 9	105,1 (± 39,0) n = 9	201,2 (± 63,8) n = 9	42,9 (± 10,7) n = 9	80 n = 9
	N ^e	287,0 (± 100,7) n = 8	128,3 (± 69,1) n = 8	222,5 (± 46,8) n = 8	39,1 (± 8,9) n = 8	72 n = 9
II ^b	1 ^{re}	183,5 (± 39,8) n = 4	69,3 (± 14,0) n = 4	167,0 (± 50,9) n = 5	50,7 (± 16,8) n = 5	98 n = 5
	N ^e	231,5 (± 40,3) n = 4	87,8 (± 26,2) n = 4	175,7 (± 49,5) n = 5	51,0 (± 15,9) n = 5	100 n = 5
CILASTATINE						
I ^a	1 ^{re}	342,1 (± 70,6) n = 3	122,5 (± 22,7) n = 3	214,7 (± 59,3) n = 9	40,9 (± 11,8) n = 9	57 n = 9
	N ^e	258,7 (± 73,6) n = 3	100,8 (± 26,2) n = 3	222,6 (± 60,2) n = 8	39,9 (± 10,9) n = 8	55 n = 9
II ^b	1 ^{re}	204,6 n = 1	50,3 n = 1	148,6 (± 60,4) n = 6	59,6 (± 23,9) n = 6	92 n = 6
	N ^e	224,9 (± 59,6) n = 2	71,8 (± 26,6) n = 2	158,8 (± 60,8) n = 6	60,7 (± 27,1) n = 6	86 n = 6

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

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

^x Moyennes harmoniques

On a administré 9 doses de 500:500 mg 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 15.

TABLEAU 15
VALEURS APPROXIMATIVES DES PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES
CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS D'INSUFFISANCE RÉNALE GRAVE

	DOSE ADMINISTRÉE	IMIPÉNEM MOYENNE	CILASTATINE MOYENNE
Élimination urinaire (% de la dose administrée)	1	15,2	38,0
	9	13,8 (1,2)	46,7 ^x (6,5)
Clairance rénale (mL/min)	1	7,8	10,4
	9	7,1 ^x (0,6)	9,1 (1,6)
Clairance plasmatique (mL/min)	1	51	21
	9	54 ^{xxx} (1,2)	19 (1,9)
Aire sous la courbe après 12 heures (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 16 présente l'élimination urinaire et les données pharmacocinétiques de l'imipénem et de la cilastatine.

TABLEAU 16
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**

	DL₅₀	
	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 17 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 17
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.

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.

TABLEAU 17
PRINCIPALES ÉTUDES ÉVALUANT LA TOXICITÉ SUBAIGUË ET CHRONIQUE DE PRIMAXIN® (suite)

Durée	Espèces, nombre/ sexe/groupe	Posologie (mg/kg/jour)	Posologie sans réaction défavorable (mg/kg/jour)	Principales réactions défavorables
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.

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 18 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 foetal.

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 18
PRINCIPALES ÉTUDES ÉVALUANT LA TOXICITÉ DE PRIMAXIN® SUR LA REPRODUCTION¹

Genre d'étude	Espèces, nombre/sexes/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 19.

TABEAU 19
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 et 1,1 mM; sans S-9 : 21,2, 1,2; 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, Matsushashi 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):122-6.
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 Med* 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.