

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Imipenem/Cilastatin Aptapharma 500 mg/500 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține imipenem monohidrat echivalent cu imipenem anhidru 500 mg și cilastatin sodic echivalent cu cilastatin 500 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare flacon conține sodiu 37,5 mg (1,6 mmol).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere de culoare albă până la galben deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Imipenem/Cilastatin Aptapharma este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 1 an și peste (vezi pct. 4.4 și 5.1):

- infecții intraabdominale complicate
- pneumonie severă, inclusiv pneumonie nosocomială și pneumonie asociată ventilației mecanice
- infecții intra- și post-partum
- infecții ale tractului urinar complicate
- infecții cutanate și ale țesuturilor moi complicate

Imipenem/Cilastatin Aptapharma poate fi utilizat în tratamentul pacienților cu neutropenie febrilă, suspectată a fi cauzată de o infecție bacteriană.

Tratamentul pacienților cu bacteriemie care apare în asociere cu sau este suspectată a fi asociată cu oricare dintre infecțiile enumerate mai sus.

Trebuie acordată atenție ghidurilor oficiale privind utilizarea corespunzătoare a antibioticelor.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Imipenem/Cilastatin Aptapharma reprezintă cantitatea de imipenem/cilastatin care trebuie administrată.

Doza zilnică de Imipenem/Cilastatin AptaPharma trebuie calculată în funcție de tipul infecției și administrată în doze împărțite în mod egal, luând în considerare gradul de sensibilitate al microorganismului (microorganismelor) și funcția renală a pacientului (vezi, de asemenea, pct. 4.4 și 5.1).

Adulți și adolescenți

Pentru pacienții cu funcție renală normală (clearance al creatininei >90 ml/min), schemele de administrare recomandate sunt:

500 mg/500 mg la interval de 6 ore SAU

1000 mg/1000 mg la interval de 8 ore SAU la interval de 6 ore

Se recomandă ca infecțiile suspectate sau confirmate a fi cauzate de tulpini bacteriene mai puțin sensibile (cum este *Pseudomonas aeruginosa*) și infecțiile foarte severe (de exemplu, la pacienți neutropenici febrili), să fie tratate cu doza de 1000 mg/1000 mg, administrată la interval de 6 ore.

Este necesară reducerea dozei, atunci când clearance-ul creatininei este \leq 90 ml/min (vezi Tabelul 1) Doza zilnică totală maximă nu trebuie să depășească 4000 mg/4000 mg.

Pacienți cu insuficiență renală

Pentru a calcula cum trebuie redusă doza la pacienții adulți cu insuficiență renală:

1. Trebuie aleasă doza zilnică totală (de exemplu, 2000 mg/2000 mg, 3000 mg/3000 mg sau 4000 mg/4000 mg), selectată în mod uzual pentru pacienții cu funcție renală normală.
2. Modul de administrare al dozei reduse corespunzătoare este selectat din tabelul 1, în funcție de clearance-ul creatininei al pacientului. Pentru durata perfuziei vezi pct. Mod de administrare.

Tabelul 1:

Clearance-ul creatininei (ml/min) este:	DACĂ DOZA ZILNICĂ TOTALĂ este: 2000 mg/zi	DACĂ DOZA ZILNICĂ TOTALĂ este: 3000 mg/zi	DACĂ DOZA ZILNICĂ TOTALĂ este: 4000 mg/zi
\geq 90 (normal)	500 la interval de 6 ore	1000 la interval de 8 ore	1000 la interval de 6 ore
doza redusă (mg) pentru pacienții cu insuficiență renală:			
<90 - \geq 60	400 la interval de 6 ore	500 la interval de 6 ore	750 la interval de 8 ore
<60 - \geq 30	300 la interval de 6 ore	500 la interval de 8 ore	500 la interval de 6 ore
<30 - \geq 15	200 la interval de 6 ore	500 la interval de 12 ore	500 la interval de 12 ore

Pacienți cu clearance al creatininei <15 ml/min

Acestor pacienți nu trebuie să li se administreze Imipenem/Cilastatin AptaPharma, cu excepția cazului în care hemodializa este inițiată în decurs de 48 de ore.

Pacienți care efectuează hemodializă

Dacă pacienții tratați au clearance-ul creatininei <15 ml/min și efectuează dializă, se recomandă utilizarea dozei pentru pacienții cu clearance al creatininei de 15 până la 29 ml/min (vezi tabelul 1).

Atât imipenemul, cât și cilastatinul sunt eliminate din circulație în timpul hemodializei. Pacientului trebuie să i se administreze Imipenem/Cilastatin AptaPharma după hemodializă și la intervale de 12 ore de la sfârșitul ședinței de hemodializă. Pacienții care efectuează hemodializă, în special cei cu antecedente de afecțiuni ale sistemului nervos central (SNC), trebuie atent monitorizați; pentru pacienții care efectuează hemodializă, Imipenem/Cilastatin AptaPharma este recomandat numai dacă beneficiul terapeutic depășește riscul potențial de apariție a crizelor convulsive (vezi pct. 4.4).

Datele disponibile în prezent sunt inadecvate pentru a recomanda utilizarea Imipenem/Cilastatin AptaPharma la pacienții care efectuează dializă peritoneală.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu se impune ajustarea dozei în cazul pacienților cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici cu funcție renală normală (vezi pct. 5.2).

Copii cu vârsta \geq 1 an și adolescenți

Pentru copii cu vârsta \geq 1 an și adolescenți, doza recomandată este de 15 mg/15 mg sau 25 mg/25 mg/kg și per priză, administrată la interval de 6 ore.

Se recomandă ca infecțiile suspectate sau confirmate a fi cauzate de tulpini bacteriene mai puțin sensibile (cum este *Pseudomonas aeruginosa*) și infecțiile foarte severe (de exemplu, la pacienții neutropenici febrili), să fie tratate cu doza de 25 mg/25 mg/kg, la interval de 6 ore.

Copii cu vârsta < 1 an

Datele clinice sunt insuficiente pentru a recomanda doze pentru copii cu vârsta mai mică de 1 an.

Copii și adolescenți cu insuficiență renală

Datele clinice sunt insuficiente pentru a recomanda doze pentru copiii și adolescenții cu insuficiență renală (creatinină serică > 2 mg/dl). Vezi pct. 4.4.

Mod de administrare

Imipenem/Cilastatin AptaPharma trebuie reconstituit și apoi diluat (vezi pct. 6.2, 6.3 și 6.6) înainte de administrare. Fiecare doză \leq 500 mg/500 mg trebuie administrată în perfuzie intravenoasă timp de 20 până la 30 minute. Fiecare doză > 500 mg/500 mg trebuie perfuzată timp de 40 până la 60 minute. La pacienții care prezintă greață în timpul administrării perfuziei, viteza de perfuzare poate fi redusă.

Soluțiile de Imipenem/Cilastatin AptaPharma sunt incolore până la galben pal.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hipersensibilitate la oricare alt antibiotic din clasa carbapeneme
- Hipersensibilitate severă (de exemplu, reacție anafilactică, reacție cutanată severă) la oricare alt tip de antibiotic beta-lactamic (de exemplu, peniciline sau cefalosporine)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Alegerea imipenem/cilastatin pentru a trata un anumit pacient trebuie să ia în considerare utilitatea administrării unui antibiotic din clasa carbapenemelor, pe baza unor factori precum severitatea infecției, prevalența rezistenței la alte medicamente antibacteriene adecvate și riscul de selectare a bacteriilor rezistente la carbapeneme.

Hipersensibilitate

La pacienții cărora li s-a administrat tratament cu antibiotice beta-lactamice au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave și ocazional letale (anafilactice). Este mult mai probabil ca aceste reacții să apară la persoanele cu antecedente de sensibilitate la alergenii multipli. Înaintea inițierii tratamentului cu Imipenem/Cilastatin AptaPharma, trebuie efectuată o anamneză atentă privind antecedentele de reacții de hipersensibilitate la carbapeneme, peniciline, cefalosporine, alte antibiotice beta-lactamice și alți alergeni (vezi pct. 4.3). Dacă apare o reacție alergică la Imipenem/Cilastatin AptaPharma, tratamentul trebuie întrerupt imediat. **Reacțiile anafilactice grave necesită imediat tratament de urgență.**

Disfuncție hepatică

Funcția hepatică trebuie monitorizată atent în timpul tratamentului cu imipenem/cilastatin, din cauza riscului de toxicitate hepatică (de exemplu, creștere a valorilor serice ale transaminazelor, insuficiență hepatică și hepatită fulminantă).

Utilizarea la pacienții cu afecțiuni hepatice: pacienților cu afecțiuni hepatice pre-existente trebuie să li se monitorizeze funcția hepatică în timpul tratamentului cu imipenem/cilastatin. Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.2).

Afectare hematologică

În timpul tratamentului cu imipenem/cilastatin poate să apară pozitivarea testului Coombs direct sau indirect.

Spectrul antibacterian

Înainte de inițierea oricărui tratament empiric, spectrul antibacterian al imipenem/cilastatin trebuie luat în considerare, în special în cazul afecțiunilor care pun viața în pericol. În plus, din cauza sensibilității limitate la imipenem/cilastatin a microorganismelor patogene specifice asociate, de exemplu, cu infecții bacteriene cutanate și ale țesuturilor moi, trebuie manifestată prudență. Utilizarea imipenem/cilastatin nu este tratamentul adecvat pentru aceste tipuri de infecții, cu excepția cazurilor în care microorganismul patogen este deja identificat și cunoscut a fi sensibil sau este o probabilitate foarte mare ca majoritatea microorganismelor patogene să fie sensibile la tratament. Utilizarea concomitentă a antibioticelor adecvate pentru infecțiile cu *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină (SARM) poate fi indicată, atunci când infecțiile cu SARM sunt suspectate sau dovedite a fi implicate în indicațiile aprobate. Utilizarea concomitentă a unei aminoglicozide poate fi indicată, atunci când infecțiile cu *Pseudomonas aeruginosa* sunt suspectate sau dovedite a fi implicate în indicațiile aprobate (vezi pct. 4.1).

Interacțiuni cu acidul valproic

Utilizarea concomitentă de imipenem/cilastatin și acid valproic/valproat de sodiu nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Clostridioides difficile

Colita asociată utilizării de antibiotice și colita pseudomembranoasă au fost raportate în asociere cu imipenem/cilastatin și cu aproape toate antibioticele și poate varia ca severitate de la forme ușoare la forme grave, care pot pune viața în pericol. Este important să se ia în considerare acest diagnostic la pacienții care dezvoltă diaree în timpul sau după utilizarea de imipenem/cilastatin (vezi pct. 4.8). Trebuie luate în considerare întreruperea tratamentului cu imipenem/cilastatin și administrarea tratamentului specific pentru *Clostridioides difficile*. Nu trebuie administrate medicamente care inhibă peristaltismul intestinal.

Meningită

Imipenem/Cilastatin AptaPharma nu este recomandat pentru tratamentul meningitei.

Insuficiență renală

Imipenem-cilastatin se acumulează la pacienții cu disfuncție renală. Pot apărea reacții adverse la nivel SNC dacă doza nu este ajustată în raport cu funcția renală, vezi pct. 4.2 și 4.4 “Sistemul nervos central” din această secțiune.

Sistemul nervos central

La nivelul SNC au fost raportate reacții adverse cum sunt mioclonii, stări confuzionale sau crize convulsive, în special când dozele recomandate pe baza funcției renale și a greutatei corporale au fost depășite. Aceste situații au fost raportate cel mai frecvent la pacienții cu afecțiuni ale SNC (cum sunt, leziuni cerebrale sau antecedente de crize convulsive) și/sau funcție renală compromisă, la care poate să apară acumularea dozelor administrate. Prin urmare, în special la acești pacienți, se impune respectarea strictă a schemelor de administrare recomandate (vezi pct. 4.2). Terapia anticonvulsivantă trebuie continuată la pacienții cu afecțiuni convulsivante cunoscute.

O atenție deosebită trebuie acordată simptomelor neurologice sau convulsiilor în cazul copiilor cu factori de risc cunoscuți pentru convulsii sau a tratamentului concomitent cu medicamente care scad pragul convulsivant.

Dacă apar tremor focal, mioclonii sau convulsii, pacienții trebuie evaluați din punct de vedere neurologic și trebuie instituit un tratament anticonvulsivant, dacă acesta nu a fost deja instituit. Dacă simptomele SNC continuă, doza de Imipenem/Cilastatin AptaPharma trebuie scăzută sau administrarea trebuie întreruptă.

Pacienților cu clearance al creatininei < 15 ml/min nu trebuie să li se administreze Imipenem/Cilastatin AptaPharma, cu excepția cazului în care hemodializa este inițiată în decurs de 48 de ore. Pentru pacienții care efectuează hemodializă, Imipenem/Cilastatin AptaPharma este recomandat numai dacă beneficiul terapeutic depășește riscul potențial de apariție a convulsiilor (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Datele clinice sunt insuficiente pentru a recomanda utilizarea Imipenem/Cilastatin AptaPharma la copii cu vârsta mai mică de 1 an sau la copii și adolescenți cu insuficiență renală (creatinină serică > 2 mg/dl). A se vedea, de asemenea, și informațiile prezentate mai sus la Sistemul nervos central.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu 37,5 mg per flacon, ceea ce echivalează cu 1,9% din doza maximă zilnică de 2 g de sodiu recomandată de OMS pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

La pacienții cărora li s-au administrat ganciclovir și imipenem/cilastatin, au fost raportate crize convulsive generalizate. Aceste medicamente nu trebuie administrate concomitent, cu excepția cazului în care potențialul beneficiu terapeutic depășește riscurile.

A fost raportată scăderea concentrațiilor plasmatice de acid valproic sub indicele terapeutic, atunci când acidul valproic a fost administrat concomitent cu antibiotice carbapenemice. Concentrațiile plasmatice scăzute ale acidului valproic pot duce la un control inadecvat al convulsiilor; prin urmare, utilizarea concomitentă de imipenem și acid valproic/valproat de sodiu nu este recomandată și trebuie luate în considerare alternative terapeutice antibacteriene sau anticonvulsivante (vezi pct. 4.4).

Anticoagulante orale

Administrarea concomitentă de antibiotice și warfarină poate crește efectele anticoagulante ale acestora.

La pacienții tratați concomitent cu antibiotice au fost multe raportări de creștere a efectelor anticoagulante ale medicamentelor anticoagulante administrate pe cale orală, inclusiv warfarină. Riscul poate varia cu infecția preexistentă, vârsta și starea generală a pacientului, astfel încât contribuția antibioticului la creșterea INR (raport internațional normalizat) este dificil de evaluat. Se recomandă ca INR să fie monitorizat frecvent în timpul și la scurt timp după administrarea concomitentă de antibiotice și anticoagulante orale.

Administrarea concomitentă de imipenem/cilastatin și probenecid determină creșteri minime ale concentrațiilor plasmatice și ale timpului de înjumătățire plasmatică ale imipenemului. Regăsirea în urină a imipenemului activ (nemetabolizat) a scăzut la aproximativ 60% din doză, atunci când imipenem/cilastatin a fost administrat concomitent cu probenecid. Administrarea concomitentă de imipenem/cilastatin și probenecid dublează concentrațiile plasmatice și timpul de înjumătățire plasmatică al cilastatinului, dar nu are niciun efect asupra regăsirii în urină a cilastatinului.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există studii adecvate și bine controlate privind utilizarea de imipenem/cilastatin la femeile gravide.

Studiile la maimuțe gravide au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut.

Imipenem/Cilastatin AptaPharma trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul terapeutic potențial depășește riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Imipenemul și cilastatinul sunt excretate în laptele matern în cantități mici. După administrarea orală, apare absorbția redusă a fiecărei componente. Prin urmare, este puțin probabil ca sugarul alăptat la sân să fie expus la cantități semnificative. Dacă se stabilește că utilizarea Imipenem/Cilastatin AptaPharma este necesară, beneficiul alăptării la sân a copilului trebuie evaluat în comparație cu posibilele riscuri pentru copil.

Fertilitatea

Nu există date disponibile privind efectul posibil al tratamentului cu imipenem/cilastatin asupra fertilității la bărbați sau femei.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, există unele reacții adverse (cum sunt halucinații, amețeli, somnolență și vertij) asociate cu acest medicament, care pot afecta capacitatea unor pacienți de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

În studiile clinice care au inclus 1723 pacienți tratați cu imipenem/cilastatin administrat intravenos, reacțiile adverse sistemice cel mai frecvent raportate, care au fost cel puțin posibil asociate tratamentului, au fost greață (2,0%), diaree (1,8%), vărsături (1,5%), erupții cutanate tranzitorii (0,9%), febră (0,5%), hipotensiune arterială (0,4%), convulsii (0,4%) (vezi pct. 4.4), amețeli (0,3%), prurit (0,3%), urticarie (0,2%), somnolență (0,2%). Similar, reacțiile adverse locale cel mai frecvent raportate au fost flebită/tromboflebită (3,1%), durere la locul de injectare (0,7%), eritem la locul de injectare (0,4%) și indurație venoasă (0,2%). Creșterea concentrațiilor serice ale transaminazelor și fosfatazei alcaline au fost, de asemenea, frecvent raportate.

Următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile clinice sau după punerea pe piață a medicamentului.

Toate reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $<1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $<1/1000$), foarte rare ($<1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Aparate, organe și sisteme	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	Rare	colită pseudomembranoasă, candidoză
	Foarte rare	gastroenterită

Aparate, organe și sisteme	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	eozinofilie
	Mai puțin frecvente	pancitopenie, neutropenie, leucopenie, trombocitopenie, trombocitoză
	Rare	agranulocitoză
	Foarte rare	anemie hemolitică, supresie a măduvei osoase
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	reații anafilactice
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	tulburări psihice, incluzând halucinații și stări confuzionale
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	crize convulsive, mioclonii, amețeli, somnolență
	Rare	encefalopatie, parestezie, tremor focal, disgeuzie
	Foarte rare	agravare a miasteniei gravis, cefalee
	Cu frecvență necunoscută	agitație, diskinezie
Tulburări acustice și vestibulare	Rare	surditate
	Foarte rare	vertij, tinitus
Tulburări cardiace	Foarte rare	cianoză, tahicardie, palpitații
Tulburări vasculare	Frecvente	tromboflebită
	Mai puțin frecvente	hipotensiune arterială
	Foarte rare	hiperemie facială tranzitorie
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte rare	dispnee, hiperventilație, dureri faringiene
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	diaree, vărsături, greață Greața și/sau vărsăturile legate de administrarea medicamentului par să apară mai frecvent la pacienții tratați cu imipenem/cilastatin care prezintă granulocitopenie, comparativ cu cei fără granulocitopenie.
	Rare	colorare a dinților și/sau a limbii
	Foarte rare	colită hemoragică, durere abdominală, pirozis, glosită, hipertrofie a papilelor linguale, hipersalivație
Tulburări hepatobiliare	Rare	insuficiență hepatică, hepatită
	Foarte rare	hepatită fulminantă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	erupție cutanată tranzitorie (de exemplu, exantem)
	Mai puțin frecvente	urticarie, prurit
	Rare	necroliză epidermică toxică, angioedem, sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf, dermatită exfoliativă
	Foarte rare	hiperhidroză, modificări ale texturii pielii
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte rare	poliartralgi, dureri la nivelul vertebrelor toracice
Tulburări renale și ale căilor urinare	Rare	insuficiență renală acută, oligurie/anurie, poliurie, modificări de culoare a urinei (fără semnificație patologică și nu trebuie confundate cu hematuria) Rolul imipenem/cilastatin în modificările funcției renale este dificil de evaluat, deoarece factorii predispozanți la azotemie prerenală sau la insuficiență renală au fost, de obicei, prezenți.
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Foarte rare	prurit vulvar

Aparate, organe și sisteme	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Mai puțin frecvente	febră, durere locală și indurație la locul de injectare, eritem la locul de injectare
	Foarte rare	disconfort toracic, astenie/slăbiciune
Investigații diagnostice	Frecvente	creștere a valorilor serice ale transaminazelor, creștere a valorilor serice ale fosfatazei alcaline
	Mai puțin frecvente	pozitivare a testului Coombs direct, prelungire a timpului de protrombină, scădere a valorilor hemoglobinei, creștere a valorilor bilirubinemiei, creștere a creatininemiei, creștere a azotemiei

Copii și adolescenți (cu vârsta ≥ 3 luni)

În studiile clinice efectuate la 178 de copii cu vârsta ≥ 3 luni și adolescenți, reacțiile adverse raportate au fost concordante cu cele raportate la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă la: Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptomele de supradozaj care pot apărea sunt concordante cu profilul reacțiilor adverse; acestea pot include convulsii, confuzie, tremor, greață, vărsături, hipotensiune arterială, bradicardie. Nu sunt disponibile informații specifice privind tratamentul supradozajului cu imipenem/cilastatin.

Imipenem-cilastatin sodic este hemodializabil. Cu toate acestea, eficacitatea acestei proceduri în tratamentul supradozajului nu este cunoscută.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibiotice de uz sistemic, carbapeneme, codul ATC: J01DH51.

Mecanism de acțiune

Imipenem/Cilastatin AptaPharma are două componente: imipenem și cilastatin sodic în raport de masă de 1:1.

Imipenemul, cunoscut de asemenea ca N-formimidoil-tienamicin, este un derivat de semisinteză al tienamicinei, compusul părinte produs de filamentele bacteriei *Streptomyces cattleya*.

Imipenemul își exercită activitatea bactericidă prin inhibarea sintezei peretelui celular bacterian al bacteriilor Gram-pozitiv și Gram-negativ, prin legarea de proteinele receptor care leagă penicilina (PBP).

Cilastatin sodic este un inhibitor competitiv, reversibil și specific al dehidropeptidazei-I, enzima de la nivel renal care metabolizează și inactivează imipenemul. Cilastatin nu are activitate antibacteriană intrinsecă și nu afectează activitatea antibacteriană a imipenemului.

Relație farmacocinetică/farmacodinamic (FC/FD)

Similar altor antibiotice beta-lactamice, timpul în care concentrațiile de imipenem depășesc CMI (T>CMI) s-a demonstrat a fi cel mai bine corelat cu eficacitatea.

Mecanismul(ele) de rezistență

Rezistența la imipenem poate fi cauzată de următoarele:

- Scăderea permeabilității membranei externe a bacteriilor Gram-negativ (ca urmare a scăderii sintezei de proteine canal care formează pori membranari)
- Imipenemul poate fi îndepărtat activ de pe celulă cu o pompă de eflux
- Scădere a afinității PBP pentru imipenem
- Imipenemul este stabil la hidroliză de către majoritatea beta-lactamazelor, inclusiv penicilinaze și cefalosporinaze produse de bacterii Gram-pozitiv și Gram-negativ, cu excepția relativ rară a beta-lactamazelor care hidrolizează carbapenemele. Speciile rezistente la alte carbapeneme determină, în general, exprimarea rezistenței încrucișate la imipenem. Nu există o rezistență încrucișată în funcție de țintă între imipenem și antibiotice din clasele chinolone, aminoglicozide, macrolide și tetraciclone.

Valori critice

Valorile critice ale CMI conform EUCAST pentru imipenem sunt după cum urmează (v 12.0, valabil începând cu 2022-01-01):

Grupul de organisme	Concentrații minime inhibitorii (mg/L)	
	Sensibilitate ≤	Rezistență >
<i>Enterobacterales</i> (cu excepția <i>Morganellaceae</i>)	2	4
<i>Enterobacterales</i> ¹ (<i>Morganellaceae</i>)	0,001	4
<i>Pseudomonas</i> spp.	0,001	4
<i>Acinetobacter</i> spp.	2	4
<i>Staphylococcus</i> spp.	Dedusă din sensibilitatea la cefoxitină	
<i>Enterococcus</i> spp.	0,001	4
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G	Dedusă din sensibilitatea la benzilpenicilină	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	2
Streptococi din grupul Viridans	2	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	2
<i>Moraxella catarrhalis</i> ²	2	2
Anaerobi Gram-pozitiv cu excepția <i>Clostridioides difficile</i>	2	4
Anaerobi Gram-negativ	2	4
<i>Bacillus</i> spp. (nu <i>anthracis</i>)	0,5	0,5
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	2	2
Valori critice legate de non-specii ³	2	4

¹Activitatea intrinsecă scăzută a imipenemului împotriva *Morganella morganii*, *Proteus* spp. și *Providencia* spp. necesită o expunere ridicată a imipenemului.

²Izolatele nesensibile sunt rare sau nu au fost încă raportate. Identificarea și rezultatul testului de sensibilitate antimicrobiană pentru orice astfel de izolat trebuie să fie confirmate și izolatul trebuie trimis la un laborator de referință.

³Valorile critice legate de non-specii au fost determinate în principal pe baza datelor PK/PD și sunt independente de distribuția CMI a speciilor specifice. Acestea sunt destinate utilizării numai pentru speciile care nu sunt menționate în prezentarea generală a valorilor critice legate de specii sau în notele de subsol.

Sensibilitatea

Prevalența rezistenței dobândite poate varia în funcție de regiunea geografică și în timp pentru anumite specii și se recomandă să existe informații locale referitoare la rezistență, în special pentru tratamentul infecțiilor severe. Dacă este necesar, trebuie cerut sfatul unui expert atunci când prevalența locală a rezistenței este de așa natură încât utilitatea medicamentului este incertă în cel puțin câteva tipuri de infecții.

Specii frecvent sensibile:
Aerobi Gram-pozitiv: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticilino-sensibil)* <i>Staphylococcus coagulazo-negativ</i> (meticilino-sensibil) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> Grupul <i>Streptococcus viridans</i>
Aerobi Gram-negativ: <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Serratia marcescens</i>
Anaerobi Gram-pozitiv: <i>Clostridium perfringens</i> ** <i>Peptostreptococcus</i> spp.**
Anaerobi Gram-negativ: <i>Bacteroides fragilis</i> Grupul <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Porphyromonas asaccharolytica</i> <i>Prevotella</i> spp. <i>Veillonella</i> spp.
Specii pentru care rezistența dobândită poate fi o problemă:
Aerobi Gram-negativ: Complex <i>Acinetobacter calcoaceticus baumannii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Organisme cu rezistență moștenită:
Aerobi Gram-pozitiv: <i>Enterococcus faecium</i>
Aerobi Gram-negativ: Unele tulpini din complexul <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella</i> spp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (fostă <i>Xanthomonas maltophilia</i> , fostă <i>Pseudomonas maltophilia</i>)
Altele: <i>Chlamydia</i> spp. <i>Chlamydophila</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Ureoplasma urealyticum</i>

* Toți stafilococii rezistenți la meticilină sunt rezistenți la imipenem/cilastatin.

** Se utilizează valorile critice fără legătură cu specia, conform EUCAST.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Imipenem

Absorbție

La voluntarii sănătoși, perfuzarea intravenoasă de imipenem/cilastatin timp de 20 minute a determinat valori ale concentrațiilor plasmatice maxime de imipenem cuprinse între 12 și 20 $\mu\text{g/ml}$ pentru doza de 250 mg/250 mg, între 21 și 58 $\mu\text{g/ml}$ pentru doza de 500 mg/500 mg și între 41 și 83 $\mu\text{g/ml}$ pentru doza de 1000 mg/1000 mg. Mediile concentrațiilor plasmatice maxime de imipenem după dozele de 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg și 1000 mg/1000 mg au fost de 17, 39 și, respectiv, 66 $\mu\text{g/ml}$. La aceste doze, concentrațiile plasmatice ale imipenemului scad sub 1 $\mu\text{g/ml}$ sau mai puțin în interval de patru până la șase ore.

Distribuție

Legarea imipenemului de proteinele plasmatice umane este de aproximativ 20%.

Metabolizare

Când este administrat în monoterapie, imipenemul este metabolizat renal de dehidropeptidaza-I. Proporția care se regăsește în urină variază individual în intervale cuprinse între 5 și 40%, cu o valoare medie 15-20% în câteva studii.

Cilastatin este un inhibitor specific al enzimei dehidropeptidaza-I și inhibă eficace metabolizarea imipenemului, astfel încât administrarea concomitentă de imipenem și cilastatin permite atingerea unor concentrații antibacteriene terapeutice de imipenem atât în urină, cât și în plasmă.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică a imipenemului este de o oră. Aproximativ 70% din doza de antibiotic administrată se elimină nemodificată în urină, pe parcursul a zece ore și, ulterior, nicio urmă de imipenem nu mai este evidențiată în urină. Concentrațiile urinare de imipenem depășesc 10 $\mu\text{g/ml}$ timp de până la opt ore după o doză de 500 mg/500 mg de imipenem/cilastatin. Restul dozei administrate s-a regăsit în urină sub formă de metaboliți inactivi din punct de vedere antibacterian, iar eliminarea imipenemului în materiile fecale a fost, practic, nulă.

La pacienții cu funcție renală normală, nu a fost observată nicio acumulare a imipenemului în plasmă sau urină, la dozele de imipenem/cilastatin administrate la interval de 6 ore.

Cilastatin

Absorbție

După perfuzarea intravenoasă de imipenem/cilastatin timp de 20 minute, concentrațiile plasmatice maxime de cilastatin au fost cuprinse între 21 și 26 $\mu\text{g/ml}$ pentru doza de 250 mg/250 mg, între 21 și 55 $\mu\text{g/ml}$ pentru doza de 500 mg/500 mg și între 56 și 88 $\mu\text{g/ml}$ pentru doza de 1000 mg/1000 mg. Media concentrațiilor plasmatice maxime de cilastatin după doze de 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg și 1000 mg/1000 mg au fost de 22, 42 și, respectiv, 72 $\mu\text{g/ml}$.

Distribuție

Legarea cilastatinului de proteinele plasmatice umane este de aproximativ 40%.

Metabolizare și eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică a cilastatinului este de aproximativ o oră. Aproximativ 70-80% din doza de cilastatin administrată se elimină nemodificată în urină, pe parcursul a zece ore de la administrarea de imipenem/cilastatin. Ulterior, nicio urmă de cilastatin nu a fost evidențiată în urină. Aproximativ 10% se elimină sub forma metabolitului N-acetilat, care are o activitate de inhibare a dehidropeptidazei comparabilă cu cea a cilastatinului. Activitatea dehidropeptidazei-I în rinichi revine la valori normale la scurt timp după eliminarea cilastatinului din circulație.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

După administrarea intravenoasă a unei doze unice de 250 mg/250 mg de imipenem/cilastatin, aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a imipenemului a crescut de 1,1 ori, 1,9 ori și 2,7 ori la subiecții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei (Cl_{Cr}) 50-80 ml/min și 1,73 m²), moderată (Cl_{Cr} 30-50 ml/min și 1,73 m²) și, respectiv, severă (Cl_{Cr} < 30 ml/min și 1,73 m²), comparativ cu subiecții cu funcție renală normală (Cl_{Cr} > 80 ml/min și 1,73 m²), iar ASC a cilastatinului a crescut de 1,6 ori, 2,0 ori și 6,2 ori la subiecții cu insuficiență renală ușoară, moderată și, respectiv, severă, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. După administrarea intravenoasă a unei doze unice de 250 mg/250 mg de imipenem/cilastatin, la 24 ore după hemodializă, ASC ale imipenemului și cilastatinului au fost de 3,7 ori și, respectiv, 16,4 ori mai mari, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. După administrarea intravenoasă de imipenem/cilastatin, regăsirea urinară, clearance-ul renal și clearance-ul plasmatic al imipenemului și cilastatinului scad odată cu reducerea funcției renale. Ajustarea dozei este necesară la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica imipenemului la pacienții cu insuficiență hepatică nu a fost stabilită. Datorită gradului limitat de metabolizare hepatică a imipenemului, nu este de așteptat ca profilul său farmacocinetic să fie afectat de insuficiența hepatică. Prin urmare, nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Clearance-ul mediu (Cl) și volumul de distribuție (Vd) ale imipenemului au fost cu aproximativ 45% mai mari la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 14 ani), comparativ cu pacienții adulți. După administrarea dozei de 15 mg/15 mg/kg imipenem/cilastatin la copii și adolescenți, ASC a imipenemului a fost cu aproximativ 30% mai mare decât expunerea la adulții cărora li s-a administrat o doză de 500 mg/500 mg. La doze mai mari, după administrarea a 25 mg/25 mg/kg imipenem/cilastatin la copii, expunerea a fost cu 9% mai mare, comparativ cu expunerea la adulți cărora li s-a administrat o doză de 1000 mg/1000 mg.

Vârstnici

La voluntari vârstnici sănătoși (cu vârsta între 65 și 75 ani, cu funcție renală normală pentru vârsta lor), profilul farmacocinetic al unei doze unice de imipenem/cilastatin de 500 mg /500 mg administrată intravenos timp de 20 minute este în concordanță cu cel obținut la persoanele cu insuficiență renală ușoară, pentru care nu este considerată necesară ajustarea dozelor. Timpii medii de înjumătățire plasmatică a imipenemului și cilastatinului au fost de 91±7,0 minute și, respectiv, 69±15 minute. Administrarea de doze repetate nu a avut efect asupra parametrilor farmacocinetici ai imipenemului sau cilastatinului și nu s-a observat acumularea dozelor de imipenem/cilastatin (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor de toxicitate după doze repetate și de genotoxicitate.

Studiile la animale au arătat că toxicitatea determinată de imipenem, administrat în monoterapie, a fost limitată la rinichi. Administrarea concomitentă de cilastatin și imipenem într-un raport de 1:1 previne efectele nefrotoxice ale imipenemului, la iepuri și maimuțe. Datele disponibile sugerează că cilastatinul previne nefrotoxicitatea prin prevenirea intrării imipenemului în celulele tubulare.

Un studiu teratologic efectuat la maimuțele cynomolgus gestante, cărora li s-a administrat imipenem-cilastatin sodic în doze de 40 mg/40 mg/kg și zi (sub forma unei injecții intravenoase în *bolus*), a dus la toxicitate maternă care a inclus emeză, inapetență, scădere în greutate, diaree, avort și, în unele cazuri, deces. Când dozele de imipenem-cilastatin sodic (aproximativ 100 mg/100 mg/kg și zi sau aproximativ de 3 ori doza uzuală zilnică recomandată administrată intravenos la om) au fost

administrare la maimuțele cynomolgus gestante la o viteză de perfuzare care imită utilizarea clinică la om, a fost observată intoleranță maternală minimă (ocazional emeză), fără deces maternal, fără evidență de teratogenitate, dar o ușoară creștere a pierderii embrionilor, comparativ cu grupul martor (vezi pct. 4.6).

Nu au fost efectuate studii pe termen lung la animale pentru a evalua potențialul carcinogen al imipenem-cilastatin.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hidrogenocarbonat de sodiu

6.2 Incompatibilități

Acest medicament este incompatibil din punct de vedere chimic cu lactatul și nu trebuie reconstituit cu solvenți care conțin lactat. Cu toate acestea, poate fi administrat printr-un sistem i.v. prin care este perfuzată soluție de lactat.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Înainte de reconstituire: 3 ani.

După reconstituire:

Soluțiile diluate trebuie utilizate imediat. Intervalul de timp dintre momentul începerii reconstituirii și cel al sfârșitului perfuziei intravenoase nu trebuie să depășească două ore.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A nu se congela soluția reconstituită.

Pentru condițiile de păstrare după reconstituirea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă incoloră tip III cu capacitatea de 20 ml, închis cu dop din cauciuc bromobutilic și capsă detașabilă.

Medicamentul este furnizat în cutii cu 10 flacoane.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fiecare flacon este destinat unei singure administrări.

Reconstituire:

Conținutul fiecărui flacon trebuie transferat în 100 ml soluție perfuzabilă corespunzătoare (vezi pct. 6.2 și 6.3): soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). În situații excepționale, atunci când, din motive clinice, nu poate fi utilizată soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), poate fi folosită soluția de glucoză 5% (50 mg/ml).

O procedură sugerată este de a adăuga în flacon, peste pulbere, aproximativ 10 ml din cei 100 ml soluție perfuzabilă corespunzătoare. Se agită bine și se transferă amestecul rezultat în flaconul cu soluție perfuzabilă.

ATENȚIE: AMESTECUL REZULTAT NU ESTE DESTINAT PERFUZĂRII DIRECTE.

Se repetă procedura prin adăugarea în flacon a încă 10 ml soluție perfuzabilă, pentru a asigura transferul complet al conținutului flaconului în soluția perfuzabilă. Amestecul astfel rezultat trebuie agitat până devine limpede.

Concentrația soluției reconstituite conform procedurii de mai sus este de aproximativ 5 mg/ml atât pentru imipenem, cât și pentru cilastatin.

Variațiile de culoare, de la incolor la galben, nu afectează potența medicamentului.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likozařjeva 6, Ljubljana 1000,
Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14701/2022/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: noiembrie 2018.
Data reînnoirii autorizației: octombrie 2022.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2022