

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon cu pulbere pentru soluție perfuzabilă conține 500 mg imipenem (sub formă de imipenem monohidrat) și 500 mg cilastatin (sub formă de cilastatin sodic).

Excipient cu efect cunoscut: sodiu 37,4 mg (1,63 mmol) pe flacon.
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă
Pulbere de culoare albă până la slab gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

- infecții complicate intraabdominale
- pneumonie severă incluzând pneumonia nozocomială și cea asociată ventilației mecanice
- infecții intra- și post-partum
- infecții complicate ale tractului urinar;
- infecții complicate cutanate și ale țesuturilor moi

Imipenem/Cilastatin Atb poate fi utilizat în tratamentul pacienților cu neutropenie însoțită de febră, care este suspectată a fi determinată 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.

Recomandările trebuie efectuate în concordanță cu ghidurile oficiale de utilizare corespunzătoare a medicamentelor antibiotice.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

Doza zilnică de Imipenem/Cilastatin Atb trebuie calculată în funcție de tipul sau severitatea infecției, a microorganismului (microorganismelor) izolate, funcția renală și greutatea corporală a pacientului (vezi de asemenea pct. 4.4. și 5.1.)

Adulți și adolescenți

Pentru pacienții cu funcție renală normală (clearance al creatininei >70 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$), schemele de administrare recomandate sunt:

500 mg/500 mg la fiecare 6 ore SAU

1000 mg/1000 mg la fiecare 8 ore SAU la fiecare 6 ore.

Pentru cazul infecțiilor suspectate sau demonstrate a fi datorate tulpinilor bacteriene mai puțin susceptibile (cum ar fi *Pseudomonas aeruginosa*) și a infecțiilor foarte severe (de exemplu la pacienți neutropenici febrili) se recomandă să fie tratați cu 1000 mg/1000 mg administrate la fiecare 6 ore.

Este necesară reducerea dozei când:

- clearance al creatininei este ≤ 70 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$ (vezi Tabelul 1) sau

- greutatea corporală este < 70 kg. Doza proporționată pentru cazul pacienților cu greutate corporală < 70 kg, ar trebui calculată folosind următoarea formulă:

Greutatea corporală actuală (kg) X doza standard /70 (kg)

Doza totală maximă zilnică nu trebuie să depășească 4000 mg/4000 mg pe zi.

Insuficiență renală

Pentru a determina scăderea dozei la pacienții adulți cu insuficiență renală:

1. Trebuie aleasă doza zilnică totală (spre exemplu 2000/2000, 3000/3000 sau 4000/4000 mg) care în mod uzual este pentru cazul pacienților cu funcție renală normală.
2. Modul de administrare al dozei scăzute corespunzător tabelului 1 este selectat în funcție de clearance-ul creatininei pacientului. Pentru timpii de perfuzie vezi pct. Mod de administrare.

Tabelul 1: Scăderea dozei la pacienți adulți cu insuficiență renală și greutate corporală ≥ 70 kg *

Doza zilnică totală pentru pacienți cu funcție renală normală (mg/zi)	Clearance al creatininei (ml/min și $1,73 \text{ m}^2$) doza în mg (intervale orare)		
	41-70	21-40	6-20
2000/2000	500/500 (8)	250/250 (6)	250/250 (12)
3000/3000	500/500 (6)	500/500 (8)	500/500 (12) **
4000/4000	750/750 (8)	500/500 (6)	500/500 (12) **

* O ulterioară scădere proporțională a dozei administrate trebuie efectuată la pacienții cu greutate corporală < 70 kg. Doza proporțională pentru pacienții cu greutate corporală < 70 kg va fi calculată prin împărțirea greutății corporale actuale (în kg) a pacientului la 70 kg și înmulțirea cu doza corespunzătoare pentru indicația recomandată în Tabelul 1.

** Dacă se utilizează o doză de 500 mg/500 mg la pacienți cu clearance al creatininei de 6 până la 20 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$, există un risc crescut de apariție a crizelor convulsive.

Pacienți cu clearance al creatininei ≤ 5 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$

La acești pacienți nu trebuie să li se administreze Imipenem/Cilastatin Atb decât dacă hemodializa este inițiată în 48 ore.

Pacienți hemodializați

Dacă pacienții tratați au clearance al creatininei ≤ 5 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$ și sunt supuși dializei, se recomandă utilizarea dozei pentru pacienții cu clearance al creatininei de 6 până la 20 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$ (vezi tabelul 1).

Atât imipenemul cât și cilastatinul sunt eliminate din circulație în timpul hemodializei. Pacientului trebuie să i se administreze Imipenem/Cilastatin Atb după hemodializă și la intervale de 12 ore de la sfârșitul ședinței de hemodializă. Pacienții dializați, în special cei cu antecedente de afecțiuni ale sistemului nervos central (SNC), trebuie atent monitorizați; pentru pacienții supuși hemodializei, Imipenem/Cilastatin Atb 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 Atb la pacienții supuși dializei peritoneale.

Insuficiență hepatică

Nu se impun ajustări ale dozelor pentru cazul pacienților cu funcție hepatică alterată (vezi pct. 5.2).

Pacienți vârstnici

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

Copii și adolescenți cu vârsta ≥ 1 an

Pentru copii și adolescenți cu vârsta ≥ 1 an, doza recomandată este de 15/15 sau 25/25 mg/kg/doză administrată la fiecare 6 ore.

Infecțiile suspectate sau confirmate a fi cu specii bacteriene mai puțin sensibile (cum ar fi *Pseudomonas aeruginosa*) și infecțiile severe (de exemplu la pacienți neutropenici febrili) se recomandă să fie tratate cu 25/25 mg/kg la fiecare 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 copii și adolescenți cu insuficiență renală (creatinina serică > 2 mg/dl). Vezi pct. 4.4.

Mod de administrare

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

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipersensibilitate la oricare alte antibiotice din clasa carbapenemi

Hipersensibilitate severă (cum sunt reacție anafilactică, reacție cutanată severă) la oricare alte antibiotice de tip beta-lactamice (cum sunt 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 utilizarea corespunzătoare de antibiotice carbapenemice pe baza factorilor cum sunt severitatea infecției, prevalența rezistenței la alte antibiotice interschimbabile și riscul de selectare a bacteriilor rezistente la carbapeneme.

Hipersensibilitate

Reacțiile de hipersensibilitate (anafilactice) grave și ocazional letale au fost raportate la pacienții la care s-a administrat terapie cu antibiotice beta-lactamice. Aceste reacții sunt mult mai probabil să apară la subiecții cu antecedente de hipersensibilitate la multipli alergeni. Înainte de inițierea tratamentului cu Imipenem/Cilastatin Atb, trebuie efectuată o atentă anamneză privind antecedentele de reacții de hipersensibilitate la carbapeneme, peniciline, cefalosporine, alte beta-lactamice și alți alergeni (vezi pct. 4.3). Dacă apare o reacție alergică la Imipenem/Cilastatin Atb, tratamentul trebuie imediat întrerupt.

Reacțiile anafilactice grave necesită imediat tratament de urgență.

Afectare hepatică

Funcția hepatică trebuie atent monitorizată în timpul tratamentului cu imipenem/cilastatin datorită riscului de toxicitate hepatică (cum sunt creșterea transaminazelor, insuficiență hepatică și hepatită fulminantă). Utilizarea la pacienți cu afecțiuni hepatice: pacienților cu afecțiuni hepatice pre-existente trebuie să li se monitorizeze funcția hepatică în timpul tratamentului cu imipenem/cilastatin. La acești pacienți 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

Spectrul antibacterian al imipenem/cilastatin trebuie luat în considerare în special în cazul afecțiunilor care pun viața în pericol înainte de inițierea oricărui tratament empiric. În plus, datorită 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 decât în cazurile în care microorganismul patogen este deja demonstrat 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* sensibil la meticilină poate fi indicată când aceste infecții sunt suspicionate sau dovedite a fi implicate în indicațiile aprobate. Utilizarea concomitentă a unei aminoglicozide poate fi indicată când infecțiile cu *Pseudomonas aeruginosa* sunt suspicionate sau dovedite a fi implicate în indicațiile aprobate (vezi pct. 4.1).

Interacțiune cu acidul valproic

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

Clostridium difficile

Colita și colita pseudomembranoasă asociate utilizării de antibiotice au fost raportate cu imipenem/cilastatin și cu aproape toate antibioticele și poate varia 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 și după utilizarea de imipenem/cilastatin (vezi pct. 4.8). Întreruperea tratamentului cu imipenem/cilastatin și administrarea de tratament specific pentru *Clostridium difficile* trebuie luate în considerare. Nu trebuie administrate medicamente care inhibă peristaltismul intestinal.

Meningita

Imipenem/Cilastatin Atb nu este recomandat pentru tratamentul meningitei.

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 greutateii 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 specială trebuie acordată simptomelor neurologice sau convulsiilor la copii cu factori de risc cunoscuți pentru convulsii, sau la tratamentul concomitent cu medicamente care scad pragul convulsivant.

Dacă apar tremor focal, mioclonii sau convulsii, pacienții trebuie evaluați neurologic și trebuie să li se administreze tratament anticonvulsant dacă acesta nu a fost deja instituit. Dacă simptomele SNC continuă, doza de Imipenem/Cilastatin Atb trebuie scăzută sau administrarea trebuie întreruptă.

Pacienților cu clearance al creatininei ≤ 5 ml/min și 1,73 m nu trebuie să li se administreze Imipenem/Cilastatin Atb decât dacă hemodializa este inițiată în 48 ore. Pentru pacienții supuși hemodializei, Imipenem/Cilastatin Atb este recomandat numai dacă beneficiul terapeutic depășește riscul potențial de apariție a convulsiilor (vezi pct. 4.2).

Utilizarea la copii și adolescenți

Datele clinice sunt insuficiente pentru a recomanda utilizarea Imipenem/Cilastatin Atb la copii cu vârsta mai mică de 1 an sau la pacienți copii și adolescenți cu insuficiență renală (creatinina serică >2 mg/dl). Vezi și informațiile prezentate mai sus la Sistemul nervos central.

Imipenem/Cilastatin Atb 500 mg/500 mg conține 37,5 mg sodiu (1,6 mmol) care trebuie avut în vedere la pacienții care urmează o dietă hiposodată.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

La pacienții care au primit ganciclovir și imipenem/cilastatin au fost raportate crize convulsive generalizate. Aceste medicamente nu trebuie utilizate concomitent decât dacă beneficiul terapeutic depășește riscurile. Scăderea concentrațiilor plasmatiche de acid valproic sub indicele terapeutic a fost raportată când acidul valproic a fost administrat concomitent cu antibiotice carbapenemice. Concentrațiile plasmatiche 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 acesteia. La pacienții tratați concomitent cu antibiotice au fost multe raportări de creștere a efectelor anticoagulante ale medicamentelor anticoagulante administrate pe cale orală, inclusiv warfarina. Riscul poate varia cu infecția preexistentă, vârsta și starea generală a pacientului astfel încât contribuția antibioticului la creșterea INR (international normalised ratio) 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 plasmatiche și timpului de înjumătățire plasmatică al imipenemului. Regăsirea în urină a imipenemului activ (nemetabolizat) a scăzut la aproximativ 60 % din doză când imipenem/cilastatin a fost administrat cu probenecid. Administrarea concomitentă de imipenem/cilastatin și probenecid dublează concentrațiile plasmatiche și timpul de înjumătățire plasmatică al cilastatinului, dar nu are niciun efect asupra regăsirii în urină a cilastatinului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există studii adecvate și bine controlate privind utilizarea imipenem/cilastatin la femeile gravide. Studiile la maimuțe gravide au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut.

Imipenem/Cilastatin Atb nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă beneficiul terapeutic potențial depășește riscul potențial la făt.

Alăptarea

Imipenemul și cilastatinul sunt excretate în laptele matern în cantități mici. Absorbția mică a fiecărei componente apare după administrarea orală. Prin urmare, este puțin probabil ca sugarul alăptat la sân să fie expus la cantități semnificative. Dacă utilizarea de Imipenem/Cilastatin Atb este absolut necesară, beneficiul alăptării la sân al copilului trebuie să depășească posibilele riscuri pentru copil.

Fertilitatea

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

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

Nu au fost efectuate studii asupra capacității de a conduce vehicule sau 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 i.v. reacțiile adverse sistemice cel mai frecvent raportate care au fost cel puțin posibil legate de tratament 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 frecvent ($\geq 1/10$), frecvent ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvent ($\geq 1/1000$ 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
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	eozinofilie
	Mai puțin frecvente	pancitopenie, neutropenie,

	Rare Foarte rare	leucopenie, trombocitopenie, trombocitoză agranulocitoză anemie hemolitică, deprimarea 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 Rare Foarte rare	crize convulsive, mioclonii, amețeli, somnolență encefalopatie, parestezie, tremor focal, disgeuzie agravarea miasteniei gravis, cefalee
Tulburări acustice și vestibulare	Rare Foarte rare	surditate vertij, tinitus
Tulburări cardiace	Foarte rare	cianoză, tahicardie, palpitații
Tulburări vasculare	Frecvente Mai puțin frecvente Foarte rare	tromboflebită hipotensiune arterială hiperemie facială tranzitorie
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte rare	dispnee, hiperventilație, dureri faringiene
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente Rare Foarte rare	diaree, vărsături, greață Greața și/sau vărsăturile legate de medicament par să apară mai frecvent la pacienții cu granulocitopenie decât la cei fără granulocitopenie tratați cu imipenem/cilastatin colorarea dinților și/sau a limbii colită hemoragică, dureri abdominale, pirozis, glosită, hipertrofia papilelor linguale, hipersalivație
Tulburări hepatobiliare	Rare Foarte rare	insuficiență hepatică, hepatită hepatită fulminantă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente Mai puțin frecvente Rare Foarte rare	erupții cutanate tranzitorii (cum este exantemul) urticarie, prurit necroliză epidermică toxică, angioedem, sindrom Stevens- Johnson, eritem polimorf, dermatită exfoliativă hiperhidroză, modificări ale texturii pielii

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte rare	poliatralgii, 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 imipenemului cu 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
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Mai puțin frecvente Foarte rare	febră, durere locală și indurație la locul de injectare, eritem la locul de injectare discomfort toracic, astenie/slăbiciune
Investigații diagnostice	Frecvente Mai puțin frecvente	creșterea valorilor transaminazelor serice, creșterea valorilor fosfatazei alcaline serice pozitivarea testului Coombs direct, prelungirea timpului de protrombină, scăderea valorilor hemoglobinei, creșterea valorilor bilirubinei serice, creșterea creatininemiei, creșterea azotemiei

Copii (cu vârsta ≥ 3 luni) și adolescenți

În studiile clinice efectuate la 178 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. Profesiioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Simptomele care pot să apară în supradozaj 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 imipenemul și cilastatinul. Imipenemul și cilastatinul sodic sunt hemodializabile. Cu toate acestea, utilitatea 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.

Mod de acțiune

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

Imipenem, cunoscut de asemenea ca N-formimidoil-tienamicin, este un derivat de semisinteză al tienamicinei, compusul parental 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 (PLP).

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

Relația farmacocinetică/farmacodinamie (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 de rezistență

Rezistența la imipenem poate fi datorată următoarelor:

Scăderea permeabilității membranei externe a bacteriilor Gram-negativ (datorită scăderii sintezei de proteine canal care formează pori membranari)

Imipenem poate fi îndepărtat activ din celulă cu o pompă de eflux.

Scăderea afinității PLP pentru imipenem

Imipenem 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 carbapenemii. Speciile rezistente la alți carbapenemi determină în general exprimarea rezistenței încrucișate la imipenem. Nu există o rezistență încrucișată limitantă între imipenem și antibiotice din clasele chinolone, aminoglicozide, macrolide și tetracicline.

Concentrații critice

Valorile critice ale CMI conform EUCAST (Comitetul European pentru Testarea Sensibilității Antimicrobiene) pentru imipenem, cu scopul de a separa microorganismele patogene sensibile (S) de cele rezistente (R) sunt după cum urmează (v 1,1 2010-04-27):

*Enterobacteriaceae*¹ : S \leq 2 mg/l, R $>$ 8 mg/l

Pseudomonas spp.² : S \leq 4 mg/l, R $>$ 8 mg/l

Acinetobacter spp.: S \leq 2 mg/l, R $>$ 8 mg/l

Staphylococcus spp.³ : indicată de sensibilitatea la cefoxitină

Enterococcus spp.: S \leq 4 mg/l, R $>$ 8 mg/l

Streptococcus A, B, C, G: sensibilitatea beta-lactamică a *streptococului* beta-hemolitic de grup A, B, C și G este indicată de sensibilitatea la penicilină.

*Streptococcus pneumoniae*⁴ : S ≤2 mg/l, R >2 mg/l

Alți streptococi⁴ : S ≤2 mg/l, R >2 mg/l

*Haemophilus influenzae*⁴ : S ≤2 mg/l, R >2 mg/l

*Moraxella catarrhalis*⁴ : S ≤2 mg/l, R >2 mg/l

Neisseria gonorrhoeae: nu există suficiente date că *Neisseria gonorrhoeae* este o țintă bună pentru tratamentul cu imipenem.

Anaerobi Gram-pozitiv: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l

Anaerobi Gram-negativ: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l

Valori critice legate de non-specii : S ≤2 mg/l, R >8 mg/l

¹ Speciile *Proteus* și *Morganella* sunt considerate ținte slabe pentru imipenem.

² Concentrațiile critice pentru *Pseudomonas* legate de terapia frecventă cu doze mari (1 g la 6 ore).

³ Sensibilitatea stafilococilor la carbapenemi este indicată de sensibilitatea la cefoxitină

⁴ Tulpinile cu valori CMI peste valorile critice de sensibilitate sunt foarte rare și nu au fost încă raportate. Identificarea și testele de sensibilitate antimicrobiană la oricare aceste izolate trebuie repetate și dacă rezultatul se confirmă izolat trebuie trimis ca o referință de laborator. Până când va exista o evidență cu privire la răspunsul clinic pentru izolatele confirmate cu CMI peste valorile critice de rezistență curente acestea trebuie raportate ca rezistente.

⁵ Valorile critice legate de non-specii au fost determinate în special pe baza datelor de FC/FD și sunt independente de distribuțiile CMI ale speciilor specifice. Acestea sunt doar pentru utilizarea la speciile nemenționate în prezentarea generală a valorilor critice legate de specii sau în notele de subsol.

Sensibilitatea

Prevalența rezistenței dobândite poate varia din punct de vedere geografic și temporar pentru speciile selectate și se recomandă cunoașterea informațiilor locale referitoare la rezistență, mai ales când se tratează infecții severe. Dacă este necesar, trebuie cerut sfatul expertului când prevalența locală a rezistenței este în așa fel încât utilitatea antibioticului în cel puțin câteva tipuri de infecții este îndoielnică.

Specii frecvent sensibile:
Aerobi Gram-pozitiv:
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensibil la meticilină)*
<i>Staphylococcus coagulazo-negativ</i> (sensibil la meticilină)
<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.
Aerobi Gram-negativ:
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Specii inerent rezistente:
Aerobi Gram pozitiv:
<i>Enterococcus faecium</i>
Aerobi Gram negativ:
Unele tulpini de <i>Burkholderia cepacia</i> (fostă <i>Pseudomonas 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 metilicilină sunt rezistenți la imipenem/cilastatin.

**Se utilizează valorile critice pentru non-specii conform EUCAST.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Imipenem

Concentrațiile plasmatice

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

Distribuție:

Legarea imipenemului de proteinele serice umane este de aproximativ 20%

Metabolizare și eliminare:

Când se administrează singur, imipenemul este metabolizat în rinichi de dehidropeptidaza-I. Proporția care se regăsește în urină variază individual în intervale cuprinse între 5 până la 40 %, cu o valoare medie de 15-20 % în câteva studii.

Cilastatinul 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.

Timpul de înjumătățire plasmatică a cilastatinului este de aproximativ o oră. Aproximativ 70 % din doza de cilastatin administrat se elimină nemodificat în urină pe parcursul a zece ore, și nicio urmă de cilastatin nu este evidențiată ulterior în urină. Concentrațiile urinare de imipenem depășesc 10 µg/ml pentru până la opt ore după o doză de 500 mg/500 mg de imipenem/cilastatin. Restul dozei administrate s-a regăsit în urină ca metaboliți inactivi antibacterian, iar eliminarea imipenemului în materiile fecale a fost în principal 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 o frecvență de șase ore.

Cilastatin

Concentrațiile plasmatice

După perfuzarea intravenoasă de imipenem/cilastatin timp de 20 minute, concentrațiile plasmatice maxime de cilastatin au fost cuprinse între 21 până la 26 $\mu\text{g/ml}$ pentru doza de 250 mg/250 mg, între 21 până la 55 $\mu\text{g/ml}$ pentru doza de 500 mg/500 mg, și între 56 până la 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 serice umane este de aproximativ 40 %.

Metabolizare și eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică al cilastatinului este de aproximativ o oră. Aproximativ 70-80 % din doza de cilastatin administrat se elimină nemodificat în urină pe parcursul a zece ore de la administrarea de imipenem/cilastatin. Nicio urmă de cilastatin nu este evidențiată ulterior în urină. Aproximativ 10% se elimină sub forma metabolitului N-acetil 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.

Insuficiență renală

După administrarea intravenoasă a unei doze unice de 250 mg/250 mg 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 (CrCL) 50-80 ml/min și 1,73 m²), moderată (CrCL 30-50 ml/min și 1,73 m²) și respectiv severă (CrCL <30 ml/min și 1,73 m²), comparativ cu subiecții cu funcție renală normală (CrCL >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 imipenem/cilastatin administrată la 24 ore după hemodializă, ASC a imipenemului și cilastatinului au fost de 3,7 ori și respectiv 16,4 ori mai mari, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. Regăsirea urinară, clearance-ul renal și clearance-ul plasmatic al imipenemului și cilastatinului au scăzut cu scăderea funcției renale după administrarea intravenoasă de imipenem/cilastatin. Ajustarea dozei este necesară la pacienții cu insuficiență renală ușoară (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 datele de farmacocinetică să fie afectate de insuficiență 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 copiii și adolescenții (cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 14 ani) comparativ cu pacienții adulți. După administrarea a 15 mg/kg imipenem la copii și adolescenți ASC a fost cu aproximativ 30 % mai mare decât expunerea la adulți la care s-a administrat o doză de 500 mg. La doze mai mari, după administrarea a 25 mg/kg imipenem la copii expunerea a fost cu 9 % mai mare comparativ cu expunerea la adulți la care s-a administrat o doză de 1000 mg/1000 mg.

Pacienți vârstnici:

La voluntari vârstnici sănătoși (cu vârsta cuprinsă între 65 și 75 ani, cu funcția renală normală pentru vârsta lor), după administrarea intravenoasă timp de 20 minute a unei doze unice de imipenem/cilastatin 500 mg/500 mg parametrii farmacocinetici au fost concordanți cu cei estimați la subiecții cu insuficiență renală ușoară la care se consideră că nu este necesară ajustarea dozei. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică al

imipenemului și cilastatinului au fost de $91 \pm 7,0$ minute și respectiv 69 ± 15 minute. Dozele multiple nu au avut efect asupra parametrilor farmacocinetici ai imipenemului sau ai cilastatinului, și nu s-a observat acumularea dozei 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 a genotoxicității.

Studiile la animale au arătat că toxicitatea determinată de imipenem, ca o singură entitate, a fost limitată la rinichi. Administrarea concomitentă de cilastatin și imipenem într-o proporție de 1:1 previne efectele nefrottoxice ale imipenemului la șobolan și maimuță. Datele disponibile sugerează că cilastatinul previne nefrototoxicitatea prin prevenirea intrării imipenemului în celulele tubulare.

Un studiu teratologic efectuat la maimuțele cynomolgus gestante la care s-a administrat imipenem-cilastatin sodic în doze de 40 mg/kg și zi (sub forma unei injecții intravenoase în bolus) a dus la toxicitate maternă care a inclus vărsături, inapetență, scădere în greutate, diaree, avort și în unele cazuri deces. Când dozele de imipenem-cilastatin sodic (aproximativ 100 mg/kg și zi sau aproximativ de 3 ori doza uzuală zilnică administrată intravenos recomandată la om) au fost administrate la maimuțele cynomolgus gestante la o rată de perfuzare care imită utilizarea clinică la om, a fost observată intoleranță maternală minimă (ocasional emeză), fără deces maternal, fără evidență de teratogenitate, dar o ușoară creștere a pierderii embrionilor comparativ cu grupul martor (vezi pct. 4.6).

Nu s-au efectuat studii pe termen lung la animale pentru a evalua potențialul carcinogen al imipenemului/cilastatinului.

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 în solvenți care conțin lactat. Cu toate acestea, poate fi administrat printr-un sistem i.v. prin care soluția de lactat este perfuzată.

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

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

După reconstituire:

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

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25 °C, în ambalajul original.

A nu se congela soluția reconstituită.

Pentru condițiile de păstrare a medicamentului reconstituit, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră de tip III, cu capacitatea de 20 ml, închis cu dop din cauciuc bromobutilic și sigilat cu capsă din aluminiu, conținând pulbere pentru soluție perfuzabilă;

Cutie cu 5 flacoane din sticlă incoloră de tip III, cu capacitatea de 20 ml, închise cu dopuri din cauciuc bromobutilic și sigilate cu capse din aluminiu, conținând pulbere pentru soluție perfuzabilă;

Cutie cu 10 flacoane din sticlă incoloră de tip III, cu capacitatea de 20 ml, închise cu dopuri din cauciuc bromobutilic și sigilate cu capse din aluminiu, conținând pulbere pentru soluție perfuzabilă;

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fiecare flacon este destinat unei singure utilizări.

Reconstituire:

Conținutul flaconului trebuie reconstituit și transferat în 100 ml soluție perfuzabilă corespunzătoare (vezi pct. 6.2 și 6.3): clorură de sodiu 0,9%. În situații excepționale, când din motive clinice nu poate fi utilizată clorura de sodiu 0,9%, se poate folosi glucoză 5%. O procedură sugerată este de a adăuga în flacon aproximativ 10 ml soluție perfuzabilă corespunzătoare. Se agită bine și se transferă amestecul rezultat în flaconul cu soluție perfuzabilă.

ATENȚIE: AMESTECUL REZULTAT DUPĂ RECONSTITUIRE NU ESTE DESTINAT PERFUZĂRII DIRECTE.

Se repetă procedura adăugând încă 10 ml soluție perfuzabilă pentru a asigura transferul complet al conținutului flaconului în soluția perfuzabilă. Amestecul 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 produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Antibiotice SA

Str. Valea Lupului nr.1, 707410 Iași, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

6879/2014/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Septembrie 2014.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2014.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .