

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cilopen 500 mg/500 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon conține imipenem anhidru 500 mg sub formă de imipenem 530,10 mg și cilastatin 500 mg sub formă de cilastatin sodic 530,70 mg.

Excipient cu efect cunoscut: fiecare flacon conține sodiu 20,6 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere de culoare albă până la slab galbenă

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cilopen 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

Cilopen 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 Cilopen reprezintă cantitatea de imipenem/cilastatin care trebuie administrată.

Doza zilnică de Cilopen 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 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-ul creatininei este < 90 ml/min (vezi Tabelul 1).

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 recomandată pacienților cu funcție renală normală.
2. Modul de administrare al dozei scăzute corespunzător tabelului 1 este selectat în funcție de clearance-ul creatininei al pacientului. Pentru timpii de perfuzie vezi pct. Mod de administrare.

Clearance-ul creatininei este (ml/min):	Dacă doza zilnică totală este:	Dacă doza zilnică totală este:	Dacă doza zilnică totală este:
	2000 mg/zi	3000 mg/zi	4000 mg/zi
≥ 90 (normal)	500 la 6 ore	1000 la 8 ore	1000 la 6 ore
doza redusă (mg) pentru pacienții cu insuficiență renală:			
$< 90 - \geq 60$	400 la 6 ore	500 la 6 ore	750 la 8 ore
$< 60 - \geq 30$	300 la 6 ore	500 la 8 ore	500 la 6 ore
$< 30 - \geq 15$	200	500	500

	la 6 ore	la 12 ore	la 12 ore
--	----------	-----------	-----------

Pacienți cu clearance al creatininei <15 ml/min

La acești pacienți nu trebuie să li se administreze Cilopen decât dacă hemodializa este inițiată în 48 ore.

Pacienți hemodializați

Dacă pacienții tratați au clearance al creatininei <15 ml/min și sunt supuși dializei, se recomandă utilizarea dozei pentru pacienții cu clearance al creatininei de 15 până la 29 ml/min (vezi tabelul 1). Atât imipenemul cât și cilastatina sunt eliminate din circulație în timpul hemodializei. Pacientului trebuie să i se administreze Cilopen 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, Cilopen 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 Cilopen la pacienții supuși dializei peritoneale.

Insuficiență hepatică

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

Pacienți vârstnici

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

Copii cu vârsta ≥ 1 an și adolescenți

Pentru copii cu vârsta ≥ 1 an și adolescenți, 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 este *Pseudomonas aeruginosa*) și infecțiile foarte 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

Cilopen trebuie reconstituit și apoi diluat (vezi pct. 6.2, 6.3 și 6.6) înainte de administrare. Fiecare doză ≤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, viteza de administrare a perfuziei poate fi scăzută.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă 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 tipul beta-lactamice (cum sunt peniciline sau cefalosporine).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Alegerea imipenem/cilastatină 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 carbapenemi.

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 mulți alergeni. Înainte de inițierea tratamentului cu Cilopen, trebuie efectuată o atentă anamneză privind antecedentele de reacții de hipersensibilitate la carbapenemi, peniciline, cefalosporine, alte beta-lactamice și alți alergeni (vezi pct. 4.3). Dacă apare o reacție alergică la Cilopen, tratamentul trebuie imediat întrerupt. **Reacțiile anafilactice grave necesită imediat tratament de urgență.**

Afectare hepatică

Funcția hepatică trebuie atent monitorizată în timpul tratamentului cu imipenem/cilastatină 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/cilastatină. La acești pacienți nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.2).

Afectare hematologică

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

Spectrul antibacterian

Spectrul antibacterian al imipenem/cilastatină 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/cilastatină a microorganismelor patogene specifice asociate de exemplu cu infecții bacteriene cutanate și ale țesuturilor moi, trebuie manifestată prudență. Utilizarea imipenem/cilastatină 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 metilicilină poate fi indicată când aceste infecții sunt suspicinate sau dovedite a fi implicate în indicațiile aprobate. Utilizarea concomitentă a unei aminoglicozide poate fi indicată când infecțiile cu *Pseudomonas aeruginosa* sunt suspicinate sau dovedite a fi implicate în indicațiile aprobate (vezi pct. 4.1).

Interacțiuni cu acidul valproic

Utilizarea concomitentă de imipenem/cilastatină 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/cilastatină 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/cilastatină (vezi pct. 4.8). Întreruperea tratamentului cu imipenem/cilastatină și administrarea de tratament specific pentru *Clostridium difficile* trebuie luate în considerare. Nu trebuie administrate medicamente care inhibă peristaltismul intestinal.

Meningita

Cilopen nu este recomandat pentru tratamentul meningitei.

Insuficiență renală

Imipenem/cilastatină se acumulează la pacienți cu funcție renală redusă. Pot apărea reacții adverse la nivelul SNC dacă doza nu este ajustată corespunzător funcției renale, 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 activitate mioclonică, stări confuzionale sau crize convulsive, în special când dozele recomandate pe baza funcției renale și a greutății 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 Cilopen trebuie scăzută sau administrarea trebuie întreruptă.

Pacienților cu clearance al creatininei <15 ml/min nu trebuie să li se administreze Cilopen decât dacă hemodializa este inițiată în 48 ore. Pentru pacienții supuși hemodializei, Cilopen 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 Cilopen 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.

Fiecare flacon Cilopen 500 mg/500 mg conține sodiu 20,6 mg, fapt 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 Cilopen au fost raportate crize convulsive generalizate. Aceste medicamente nu trebuie utilizate concomitent decât dacă potențialul beneficiu terapeutic depășește riscurile.

Scăderea concentrațiilor plasmatice de acid valproic sub indicele terapeutic a fost raportată 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 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 Cilopen și probenecid determină creșteri minime ale concentrațiilor plasmatice și timpului de înjumătățire plasmatică al imipenemului. Regăsirea în urină a imipenemului activ (nemetabolizat) a scăzut la aproximativ 60 % din doză când Cilopen a fost administrat cu probenecid. Administrarea concomitentă de Cilopen și probenecid dublează concentrațiile plasmatice și timpul de înjumătățire plasmatică al cilastatinei, dar nu are niciun efect asupra regăsirii în urină a cilastatinei.

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 imipenem/cilastatină 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.

Cilopen nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă beneficiul terapeutic potențial depășește riscul potențial la făt.

Alăptarea

Imipenemul și cilastatina 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 Cilopen 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/cilastatină 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/cilastatină 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 Foarte rare	colită pseudomembranoasă, candidoză gastroenterită
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente Mai puțin frecvente Rare Foarte rare	eozinofilie pancitopenie, neutropenie, leucopenie, trombocitopenie, trombocitoză agranulocitoză anemie hemolitică, deprimare a măduvei osoase
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	reacții anafilactice
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	tulburări psihice incluzând halucinații și stări confuzionale
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente Rare Foarte rare Cu frecvență necunoscută	crize convulsive, activitate mioclonică, amețeli, somnolență encefalopatie, parestezie, tremor focal, disgeuzie agravare a miasteniei gravis, cefalee agitație, diskinezie
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 Cilopen. 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	erupții cutanate tranzitorii (cum este exantem) urticarie, prurit necroliză epidermică toxică, angioedem,

	Foarte rare	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 Cilopen în modificările funcției renale este dificil de evaluat, deoarece factorii predispozanți la azotemie prerenală sau la insuficiență renală au fost obicei prezenți.
Tulburări ale aparatului genital și ale 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 disconfort toracic, astenie/slăbiciune
Investigații diagnostice	Frecvente Mai puțin frecvente	creștere a valorilor transaminazelor serice, creștere a valorilor fosfatazei alcaline serice pozitivare a testului Coombs direct, prelungire a timpului de protrombină, scădere a valorilor hemoglobinei, creștere a valorilor bilirubinei serice, creștere a creatininemiei, creștere a azotemiei

Copii și adolescenți (cu vârsta ≥ 3 luni)

În studiile clinice efectuate la 178 copii și adolescenți cu vârsta ≥ 3 luni, reacțiile adverse raportate au fost în concordanță 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 suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@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 Cilopen. Imipenemul și cilastatina sodică 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, carbapenemi, codul ATC: J01DH51

Mecanism de acțiune

Cilopen are două componente: imipenem și cilastatină sodică în proporție de masă de 1:1.

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

Imipenemul își exercită activitatea bactericidă prin inhibarea sintezei peretelui celular bacterian al bacteriilor Gram-pozitive și Gram-negative prin legarea de proteinele receptor care leagă penicilina (PLP).

Cilastatina sodică este un inhibitor competitiv, reversibil și specific al dehidropeptidazei-I, enzima renală care metabolizează și inactivează imipenemul. Cilastatina 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-negative (datorită scăderii sintezei de proteine canal care formează pori membranari)
- Imipenem poate fi îndepărtat activ de pe celulă cu o pompă de eflux.
- Scăderea afinității PLP pentru imipenem
- Imipenem este stabil la hidroliză de către majoritatea beta-lactamazelor, inclusiv penicilinele și cefalosporinele 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 tetraciline.

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 ≤2 mg/l, R >8 mg/l
- *Pseudomonas* spp.²: S ≤4 mg/l, R >8 mg/l
- *Acinetobacter* spp.: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l
- *Staphylococcus* spp.³: indicată de sensibilitatea la cefoxitină
- *Enterococcus* spp.: S ≤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
- *Moraxalla 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 ⁵: 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 temporal 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.
Specii la care rezistența dobândită poate reprezenta o problemă
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 meticilină sunt rezistenți la imipenem/cilastatină.

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Imipenem

Absorbție

La voluntarii sănătoși, perfuzarea intravenoasă de imipenem/cilastatină 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

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.

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

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică a imipenem este de aproximativ o oră. Aproximativ 70 % din doza de antibiotic administrată se elimină nemodificat în urină pe parcursul a zece ore, și nicio urmă de imipenem nu este evidențiată 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/cilastatină administrate la o frecvență de șase ore.

Cilastatina

Absorbție

După perfuzarea intravenoasă de imipenem/cilastatină timp de 20 minute, concentrațiile plasmatice maxime de cilastatină 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 cilastatină 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 cilastatinei de proteinele serice umane este de aproximativ 40 %.

Metabolizare și eliminare

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

Farmacocinetica la categorii speciale de pacienți

Insuficiență renală

După administrarea intravenoasă a unei doze unice de imipenem/cilastatină 250 mg/250 mg, 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 m^2), moderată (Cl_{Cr} 30-50 ml/min și 1,73 m^2) și respectiv severă (Cl_{Cr} <30 ml/min și 1,73 m^2), comparativ cu subiecții cu funcție renală normală (Cl_{Cr} >80 ml/min și 1,73 m^2), iar ASC a cilastatinei 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 imipenem/cilastatină 250 mg/250 mg la 24 ore după hemodializă, ASC a imipenemului și cilastatinei 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 cilastatinei au scăzut cu scăderea funcției renale după administrarea intravenoasă de imipenem/cilastatină. 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 datele de farmacocinetice 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 de aproximativ 45 % mai mari la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 14 ani) comparativ cu pacienții adulți. După administrarea a 15/15 mg/kg imipenem/cilastatină la copii și adolescenți ASC pentru imipenem a fost cu aproximativ 30 % mai mare decât expunerea la adulți la care s-a administrat o doză de 500 mg/500 mg. La doze mai mari, după administrarea a 25/25 mg/kg imipenem/cilastatină 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 voluntarii vârstnici sănătoși (cu vârsta cuprinsă între 65 și 75 ani, cu funcție renală normală pentru vârsta lor), după administrarea intravenoasă timp de 20 minute unei doze unice de imipenem/cilastatină 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 cilastatinei 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 cilastatinei, și nu s-a observat acumularea dozei de imipenem/cilastatină (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și studiile de genotoxicitate.

Studiile efectuate la animale au arătat că toxicitatea determinată de imipenem, ca o singură entitate, a fost limitată la nivel renal. Administrarea concomitentă de cilastatină și imipenem într-o proporție de 1:1 previne efectele nefrot toxice ale imipenemului la iepuri și maimuțe. Datele disponibile sugerează că cilastatina previne nefrotoxicitatea prin prevenirea intrării imipenemului în celulele tubulare.

Un studiu teratologic efectuat la maimuțele cynomolgus gestante la care s-a administrat imipenem-cilastatină sodică în doze de 40/40 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-cilastatină sodică (aproximativ 100/100 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 (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 imipenemului-cilastatinei.

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 pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

După reconstituire, soluția de Cilopen are o perioadă de valabilitate de până la 3 ore dacă se păstrează la temperaturi sub 25°C sau de până la 24 de ore dacă se păstrează la temperaturi sub 4°C (la frigider).

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră tip I cu capacitatea de 22 ml, închis cu dop din cauciuc clorobutilic și prevăzut cu set de transfer constând din: capsulă de protecție a acului, capac și inel de sigilare în formă de "O", care conține pulbere pentru soluție perfuzabilă.

Cutie cu 5 flacoane din sticlă incoloră tip I cu capacitatea de 22 ml, închis cu dop din cauciuc clorobutilic și prevăzut cu set de transfer constând din: capsulă de protecție a acului, capac și inel de sigilare în formă de "O", care conține pulbere pentru soluție perfuzabilă.

Cutie cu 10 flacoane din sticlă incoloră tip I cu capacitatea de 22 ml, închis cu dop din cauciuc clorobutilic și prevăzut cu set de transfer constând din: capsulă de protecție a acului, capac și inel de sigilare în formă de "O", care conține pulbere pentru soluție perfuzabilă.

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră tip I cu capacitatea de 30 ml, închis cu dop din cauciuc bromobutilic, sigilat cu capsă din Al și disc de PP, care conține pulbere pentru soluție perfuzabilă.

Cutie cu 5 flacoane din sticlă incoloră tip I cu capacitatea de 30 ml, închis cu dop din cauciuc bromobutilic, sigilat cu capsă din Al și disc de PP, care conține pulbere pentru soluție perfuzabilă.

Cutie cu 10 flacoane din sticlă incoloră tip I cu capacitatea de 30 ml, închis cu dop din cauciuc bromobutilic, sigilat cu capsă din Al și disc de PP, care conține pulbere pentru soluție perfuzabilă.

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră tip I cu capacitatea de 100 ml, închis cu dop din cauciuc bromobutilic, sigilat cu capsă din Al și disc de PP, care conține pulbere pentru soluție perfuzabilă.

Cutie cu 5 flacoane din sticlă incoloră tip I cu capacitatea de 100 ml, închis cu dop din cauciuc bromobutilic, sigilat cu capsă din Al și disc de PP, care conține pulbere pentru soluție perfuzabilă.

Cutie cu 10 flacoane din sticlă incoloră tip I cu capacitatea de 100 ml, închis cu dop din cauciuc bromobutilic, sigilat cu capsă din Al și disc de PP, care conține pulbere pentru soluție perfuzabilă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fiecare flacon este destinat unei singure utilizări.

Reconstituire:

Conținutul flaconului trebuie 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 cilastatină.

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

Terapia SA
Str. Fabricii nr.124, Cluj Napoca
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13122/2020/01-09

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2020

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