

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

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

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare flacon conține sodiu 36,1 mg (1,57 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 Steriscience 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 dobândită în spital și pneumonie asociată cu ventilația artificială
- infecții intrapartum și postpartum
- infecții de tract urinar complicate
- infecții complicate ale pielii și ale țesuturilor moi

Imipenem/Cilastatin Steriscience poate fi utilizat în tratamentul pacienților neutropenici cu febră suspicionată a se datora unei infecții bacteriene.

Tratamentul pacienților cu bacteriemie care apare în asociere cu oricare dintre infecțiile enumerate mai sus sau care se suspicionează a se asocia cu oricare dintre acestea.

Trebuie să se ia în considerare îndrumările oficiale cu privire la utilizarea corespunzătoare a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Dozele recomandate pentru imipenem/cilastatin reprezintă cantitatea de Imipenem/Cilastatin Steriscience care trebuie administrată.

Doza zilnică de Imipenem/Cilastatin Steriscience trebuie stabilită în funcție de tipul și severitatea infecției, de agentul(ții) patogen(i) izolat(ți), de funcția renală și de greutatea corporală a pacientului (vezi și pct. 4.4 și 5.1).

Adulți și adolescenți

Pentru pacienții cu funcție renală normală (clearance-ul creatininei > 70 ml/minut/1,73 m²) sunt recomandate doze de:

500 mg imipenem/500 mg cilastatină la fiecare 6 ore sau 1 000 mg/1 000 mg la fiecare 8 ore SAU la fiecare 6 ore

Se recomandă ca infecțiile suspicionate sau dovedite a se datora unor specii bacteriene mai puțin sensibile (cum ar fi *Pseudomonas aeruginosa*) și infecțiile foarte severe (de exemplu, la pacienții neutropenici cu febră) să fie tratate cu 1000 mg imipenem/1000 mg cilastatină administrate la fiecare 6 ore.

Este necesară o reducere a dozei atunci când:

- Clearance-ul creatininei este ≤ 70 ml/minut/1,73 m² (vezi Tabelul 1) sau
- Greutatea corporală este < 70 kg. Doza proporțională pentru pacienții cu greutatea corporală < 70 kg trebuie calculată folosind următoarea formulă:

Greutatea corporală reală (kg) X doza standard

70 (kg)

Doza zilnică totală maximă nu trebuie să fie mai mare de 4000 mg imipenem/4000 mg cilastatină pe zi.

Insuficiență renală

Pentru a stabili doza redusă pentru adulții cu insuficiență renală:

1. Trebuie selectată doza zilnică totală (de exemplu, 2000 mg imipenem/2000 mg cilastatină, 3000 mg imipenem/3000 mg cilastatină și 4000 mg imipenem/4000 mg cilastatină) care ar fi aplicabilă în mod normal la pacienții cu funcție renală normală.
2. Din Tabelul 1, se selectează schema de doză redusă adecvată în funcție de clearance-ul creatininei pacientului. Pentru timpii de perfuzie, vezi Mod de administrare.

Tabelul 1:

Clearance-ul creatininei (ml/minut)	Dacă doza zilnică totală este de 2000 mg/zi	Dacă doza zilnică totală este de 3000 mg/zi	Dacă doza zilnică totală este de 4000 mg/zi
≥ 90 (normal)	500 mg la fiecare 6 ore	1000 mg la fiecare 8 ore	1000 mg la fiecare 6 ore
<u>Doză redusă la pacienții cu insuficiență renală</u>			
$< 90 - \geq 60$	400 mg la fiecare 6 ore	500 mg la fiecare 6 ore	750 mg la fiecare 8 ore
$< 60 - \geq 30$	300 mg la fiecare 6 ore	500 mg la fiecare 8 ore	500 mg la fiecare 6 ore
$< 30 - \geq 15$	200 mg la fiecare 6 ore	500 mg la fiecare 12 ore	500 mg la fiecare 12 ore

Pacienți cu clearance-ul creatininei ≤ 5 ml/minut/1,73 m²

Acești pacienți nu trebuie să primească Imipenem/Cilastatin Steriscience decât dacă este instituită hemodializa în termen de 48 de ore.

Pacienți aflați sub hemodializă

La tratamentul pacienților cu clearance-ul creatininei ≤ 5 ml/minut/1,73 m² cărora li se efectuează hemodializă, se va utiliza recomandarea de doză pentru pacienții cu clearance-ul creatininei de 6 până la 20 ml/minut/1,73 m² (vezi Tabelul 1).

Atât imipenemul, cât și cilastatina sunt eliminate din circulație în timpul hemodializei. Pacientul trebuie să primească Imipenem/Cilastatin Steriscience după hemodializă și la un interval de 12 ore, programat de la terminarea tratamentului prin hemodializă. Pacienții dializați, în special cei cu afecțiuni de fond ale sistemului nervos central (SNC), trebuie monitorizați cu atenție; pentru pacienții aflați sub hemodializă, Imipenem/Cilastatin Steriscience este recomandat numai atunci când beneficiul depășește riscul potențial de convulsii (vezi pct. 4.4).

În prezent, nu există date adecvate pentru a recomanda utilizarea Imipenem/Cilastatin Steriscience la pacienții aflați sub dializă peritoneală.

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții 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 și adolescenți cu vârsta ≥ 1 an

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

Se recomandă ca infecțiile suspicionate sau dovedite a se datora unor specii bacteriene mai puțin sensibile (cum ar fi *Pseudomonas aeruginosa*) și infecțiile foarte severe (de exemplu, la pacienții neutropenici cu febră) să fie tratate cu 25 mg/25 mg per kg administrate la fiecare 6 ore.

Copii cu vârsta < 1 an

Datele clinice sunt insuficiente pentru a recomanda administrarea dozelor la copiii cu vârsta sub 1 an.

Copii și adolescenți cu insuficiență renală

Datele clinice sunt insuficiente pentru a recomanda administrarea dozelor la copii și adolescenți cu insuficiență renală (creatinină serică > 2 mg/dl). Vezi pct. 4.4.

Mod de administrare

Pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluție (vezi pct. 6.2, 6.3 și 6.6).

Fiecare doză ≤ 500 mg/500 mg trebuie administrată prin perfuzie intravenoasă pe parcursul a 20 până la 30 de minute.

Fiecare doză > 500 mg imipenem/500 mg cilastatină trebuie administrată prin perfuzie pe parcursul a 40 până la 60 de minute.

La pacienții care prezintă greață în timpul perfuziei, viteza de perfuzie poate fi încetinită.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți
- Hipersensibilitate la orice alt agent antibacterian carbapenemic
- Hipersensibilitate severă (de exemplu, reacție anafilactică, reacție cutanată severă) la orice alt tip

de agent antibacterian beta-lactamic (de exemplu, peniciline sau cefalosporine).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Aspecte generale

Alegerea imipenemului/cilastatinei pentru tratarea unui pacient trebuie să țină cont de măsura în care utilizarea unui agent antibacterian din clasa carbapenemilor este adecvată, pe baza unor factori precum severitatea infecției, prevalența rezistenței la alți agenți antibacterieni adecvați și riscul de selectare a bacteriilor rezistente la carbapenem.

Hipersensibilitate

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate (anafilactice) grave și ocazional letale la pacienții cărora li se administrează tratament cu beta-lactamice. Aceste reacții sunt mai susceptibile de a apărea la persoanele cu antecedente de sensibilitate la mai mulți alergeni. Înainte de începerea tratamentului cu Imipenem/Cilastatin Steriscience, trebuie efectuată o investigație atentă cu privire la reacțiile de hipersensibilitate anterioare la carbapenemi, peniciline, cefalosporine, alte beta-lactamice și alți alergeni (vezi pct. 4.3). Dacă apare o reacție alergică la Imipenem/Cilastatin Steriscience, se întrerupe imediat tratamentul. Reacțiile anafilactice grave necesită tratament de urgență imediat.

Funcția hepatică

Funcția hepatică trebuie monitorizată îndeaproape în timpul tratamentului cu imipenem/cilastatină din cauza riscului de toxicitate hepatică (cum ar fi creșterea transaminazelor, insuficiență hepatică și hepatită fulminantă).

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

Hematologie

În timpul tratamentului cu cefiderocol, poate apărea un rezultat pozitiv la testul Coombs direct sau indirect.

Spectrul antibacterian

Înainte de a începe orice tratament empiric, trebuie luat în considerare spectrul antibacterian al imipenemului/cilastatinei, în special în cazul afecțiunilor cu risc vital. În plus, din cauza sensibilității limitate a agenților patogeni specifici asociați, de exemplu, cu infecții bacteriene ale pielii și ale țesuturilor moi, la imipenem/cilastatină, trebuie să se acționeze cu prudență. Utilizarea imipenemului/cilastatinei nu este adecvată pentru tratamentul acestor tipuri de infecții, cu excepția cazului în care agentul patogen este deja documentat și se știe că este susceptibil sau există o suspiciune foarte mare ca agentul sau agenții cei mai probabili să fie adecvați pentru tratament. Utilizarea concomitentă a unui agent anti-MRSA adecvat poate fi indicată atunci când se suspicionează sau se dovedește că sunt implicate infecții cu MRSA în indicațiile aprobate. Utilizarea concomitentă a unei aminoglicozide poate fi indicată atunci când se suspicionează sau se dovedește că sunt implicate infecții cu *Pseudomonas aeruginosa* în indicațiile aprobate (vezi pct. 4.1).

Interacțiune cu acidul valproic

Nu se recomandă utilizarea concomitentă de imipenem/ și acid valproic/valproat de sodiu (vezi pct. 4.5).

Clostridium difficile

Colita asociată antibioticelor și colita pseudomembranoasă au fost raportate în cazul administrării de imipenem/cilastatin și cu aproape toate celelalte medicamente antibacteriene și pot varia de la severitate ușoară până la cea care pune în pericol viața. Este important să se ia în considerare acest diagnostic la pacienții care prezintă diaree în timpul sau după utilizarea imipenemului/cilastatinului (vezi pct. 4.8). Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu imipenem/cilastatin și

administrarea unui tratament specific pentru *Clostridium difficile*. Nu trebuie să se administreze medicamente care inhibă peristaltismul.

Meningită

Imipenem/Cilastatin Steriscience nu este recomandat pentru tratamentul meningitei.

Insuficiență renală

Imipenemul/cilastatin se acumulează la pacienții cu funcție renală redusă. Pot apărea reacții adverse la nivelul SNC dacă doza nu este adaptată la funcția renală, vezi pct. 4.2 și 4.4 „Sistemul nervos central” de la acest punct.

Sistemul nervos central

Au fost raportate reacții adverse la nivelul SNC, cum ar fi activitate mioclonică, stări de confuzie sau convulsii, în special atunci când au fost depășite dozele recomandate pe baza funcției renale și greutatei corporale. Aceste experiențe au fost raportate cel mai frecvent la pacienții cu tulburări ale SNC (de exemplu, leziuni cerebrale sau antecedente de convulsii) și/sau cu funcție renală compromisă, la care ar putea avea loc o acumulare a entităților administrate. Prin urmare, se recomandă respectarea strictă a schemelor de dozare recomandate, în special la acești pacienți (vezi pct. 4.2). Tratamentul anticonvulsivant trebuie continuat la pacienții cu o tulburare convulsivă cunoscută.

Trebuie să se acorde o atenție deosebită simptomelor neurologice sau convulsiilor la copiii cu factori de risc cunoscuți pentru convulsii sau aflați sub tratament concomitent cu medicamente care scad pragul convulsiilor.

Pacienții care manifestă tremor focal, crize mioclonice sau convulsii trebuie evaluați din punct de vedere neurologic și trebuie să înceapă tratamentul anticonvulsivant dacă nu urmează deja unul. În cazul în care simptomele SNC continuă, doza de Imipenem/Cilastatin Steriscience trebuie diminuată sau întreruptă definitiv.

Pacienții cu un clearance al creatininei ≤ 5 ml/minut/1,73 m² nu trebuie să primească Imipenem/Cilastatin Steriscience decât dacă li se efectuează hemodializă în decurs de 48 de ore. Pentru pacienții în hemodializă, Imipenem/Cilastatin Steriscience este recomandat numai atunci când beneficiul depășește riscul potențial de convulsii (vezi pct. 4.2).

Utilizarea la copii și adolescenți

Datele clinice sunt insuficiente pentru a recomanda utilizarea Imipenem/Cilastatin Steriscience la copiii cu vârsta sub 1 an sau la copiii și adolescenții cu funcție renală deficitară (creatinină serică > 2 mg/dl). Vezi și mai sus la Sistemul nervos central.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține 36,1 mg (1,57 mmol) sodiu pe flacon, echivalent cu 1,805% din doza maximă zilnică, recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost raportate convulsii generalizate la pacienții cărora li s-a administrat ganciclovir și Imipenem/Cilastatin Steriscience. Aceste medicamente nu trebuie utilizate concomitent, cu excepția cazului în care beneficiile potențiale depășesc riscul.

Scăderi ale concentrațiilor de acid valproic care pot ajunge sub intervalul terapeutic au fost raportate atunci când acidul valproic a fost administrat concomitent cu agenți carbapenemici. Concentrațiile scăzute de acid valproic pot duce la un control inadecvat al convulsiilor; prin urmare, nu se recomandă utilizarea concomitentă a imipenemului și a acidului valproic/valproatului de sodiu și

trebuie luate în considerare terapii antibacteriene sau anticonvulsivante alternative (vezi pct. 4.4).

Anticoagulante orale

Administrarea concomitentă a antibioticelor cu warfarină poate crește efectele anticoagulante ale acesteia. Au existat numeroase raportări de intensificare a efectelor anticoagulante ale medicamentelor anticoagulante administrate pe cale orală, inclusiv warfarina, la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente antibacteriene. Riscul poate varia în funcție de infecția subiacentă, vârsta și starea generală a pacientului, astfel încât contribuția antibioticului la creșterea INR-ului (raportul internațional normalizat) trebuie să fie monitorizată frecvent în timpul și la scurt timp după administrarea concomitentă de antibiotice cu un medicamentului anticoagulant oral.

Administrarea concomitentă de Imipenem/Cilastatin Steriscience și probenecid a dus la creșteri minime ale timpului de înjumătățire plasmatică a imipenemului. Recuperarea urinară a imipenemului activ (nemetabolizat) a scăzut la aproximativ 60% din doză atunci când Imipenem/Cilastatin Steriscience a fost administrat cu probenecid. Administrarea concomitentă de Imipenem/Cilastatin Steriscience și probenecid a dublat concentrația plasmatică și timpul de înjumătățire al cilastatinei, dar nu a avut niciun efect asupra recuperării urinare 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 imipenemului/cilastatinei la femeile gravide.

Studiile la maimuță gestantă au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

Imipenem/Cilastatin Steriscience poate fi utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul preconizat justifică riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Imipenemul și cilastatina se excretă în laptele uman în cantități mici. În urma administrării orale are loc o absorbție redusă a oricăruia dintre cei doi compuși. Prin urmare, este puțin probabil ca sugarul să fie expus la cantități semnificative. Dacă utilizarea Imipenem/Cilastatin Steriscience este considerată necesară, beneficiul alăptării pentru copil trebuie evaluat în raport riscul potențial pentru copil.

Fertilitatea

Nu există date disponibile privind efectele potențiale ale tratamentului cu imipenem/cilastatin asupra fertilității masculine sau feminine.

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, există unele reacții adverse (cum ar fi 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 de pacienți tratați cu imipenem/cilastatin pe cale intravenoasă, cele mai frecvent raportate reacții adverse sistemice despre care s-a considerat că sunt 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%). În mod similar, cele mai frecvent raportate reacții adverse locale au fost flebită/tromboflebită (3,1%), durere la locul injectiei (0,7%), eritem la locul injectiei (0,4%) și indurație venoasă (0,2%). De asemenea, sunt raportate frecvent creșteri ale transaminazelor serice și ale fosfatazei alcaline.

Următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile clinice sau în timpul experienței după punerea pe piață.

Toate reacțiile adverse sunt enumerate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență: 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 ($< 1/10000$), 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, sisteme și organe	Frecvență	Reacția adversă
Infecții și infestări	Rare	colită pseudomembranoasă, candidoză
	Foarte rare	gastroenterită
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	eozinofilie
	Mai puțin frecvente	pancitopenie, neutropenie, leucopenie, trombocitopenie, trombocitoză
	Rare	agranulocitoză
	Foarte rare	anemie hemolitică, depresie medulară osoasă
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	reacții anafilactice
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	tulburări psihice, inclusiv halucinații și stări de confuzie
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	convulsii, activitate mioclonică, amețeli, somnolență
	Rare	encefalopatie, parestezii, tremor focal, disgeuzie
	Foarte rare	agravare a miasteniei gravis, cefalee
	Cu frecvență necunoscută	agitație, dischinezie
Tulburări acustice și vestibulare	Rare	pierderea auzului
	Foarte rare	vertij, tinitus
Tulburări cardiace	Foarte rare	cianoză, tahicardie, palpitații
Tulburări vasculare	Frecvente	tromboflebită
	Mai puțin frecvente	hipotensiune arterială
	Foarte rare	eritem facial tranzitoriu
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte rare	dispnee, hiperventilație, durere faringiană

Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	diaree, vărsături, greață Greața și/sau vărsăturile legate de medicamente par să apară mai frecvent la pacienții cu granulocitopenie decât la pacienții fără granulocitopenie tratați cu imipenem/cilastatin
	Rare	colorarea dinților și/sau a limbii
	Foarte rare	colită hemoragică, durere abdominală, pirozis, glosită, hipertrofie a papilelor linguale, creșterea producției de salivă
Tulburări hepatobiliare	Rare	insuficiență hepatică, hepatită
	Foarte rare	hepatită fulminantă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	erupții cutanate tranzitorii (de exemplu, exantematice)
	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	poliartralgie, dureri la nivelul coloanei vertebrale toracice
Tulburări renale și ale căilor urinare	Rare	insuficiență renală acută, oligurie/anurie, poliurie, decolorare a urinei (inofensivă și nu trebuie confundată cu hematuria) Rolul imipenemului/cilastatinului în modificările funcției renale este dificil de evaluat, deoarece, de obicei, au fost prezenți factori care predispun la azotemie prerenală sau la insuficiență renală.
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Foarte rare	prurit vulvar
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Mai puțin frecvente	febră, durere locală și indurație la locul injecției, eritem la locul injecției
	Foarte rare	disconfort toracic, astenie/slăbiciune
Investigații diagnostice	Frecvente	creșteri ale transaminazelor serice, creșteri ale valorilor serice ale fosfatazei alcaline
	Mai puțin frecvente	Rezultat pozitiv la testul Coombs direct, timp de protrombină prelungit, scăderea hemoglobinei, creșteri ale bilirubinei serice, creșteri ale creatininei serice, creșteri ale azotului ureic din sânge

Copii (cu vârsta ≥ 3 luni) și adolescenți

În studiile efectuate la 178 de pacienți copii cu vârsta ≥ 3 luni și adolescenți, reacțiile adverse raportate au fost în concordanță cu cele raportate pentru 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

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptomele de supradozaj care pot apărea sunt în concordanță 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 Steriscience. Componenta sodică din imipenem/cilastatin este hemodializabilă. Cu toate acestea, nu se cunoaște utilitatea acestei proceduri în contextul supradozajului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antibacteriene pentru uz sistemic, carbapenemi, codul ATC: J01DH51

Mecanism de acțiune

Imipenem/Cilastatin Steriscience constă din două componente: imipenem și cilastatin sodic, într-un raport de 1:1 în funcție de greutate.

Imipenemul, identificat, de asemenea, drept N-formimidoil-tienamicin, este un derivat semisintetic al tienamicin, compusul de bază produs de bacteria filamentoasă *Streptomyces cattleya*.

Imipenemul își exercită activitatea bactericidă prin inhibarea sintezei peretelui celular bacterian la bacteriile Gram-pozitive și Gram-negative prin legarea la proteinele de legare a penicilinei (PBP).

Cilastatina sodică este un inhibitor competitiv, reversibil și specific al dehidropeptidazei-I, enzima renală care metabolizează și inactivează imipenemul. Este lipsit de activitate antibacteriană intrinsecă și nu afectează activitatea antibacteriană a imipenemului.

Relație farmacocinetică/farmacodinamică (FC/FD)

La fel ca în cazul altor medicamente antibacteriene beta-lactamice, s-a demonstrat că timpul în care concentrațiile de imipenem depășesc CIM ($T > CIM$) este cel mai bine corelat cu eficacitatea.

Mecanism de rezistență

Rezistența la imipenem se poate datora următoarelor:

- Scăderea permeabilității membranei externe a bacteriilor Gram-negative (din cauza producției diminuate de porine)
- Imipenemul poate fi eliminat în mod activ din celulă cu ajutorul unei pompe de eflux
- Afinitatea redusă a proteinelor de legare a penicilinei (PBP) pentru imipenem
- Imipenemul este stabil la hidroliza exercitată de către majoritatea beta-lactamazelor, inclusiv penicilinazele și cefalosporinazele produse de bacteriile gram-pozitive și gram-negative, cu excepția beta-lactamazelor care hidrolizează carbapenemul, relativ rare. Speciile rezistente la alți carbapenemi manifestă, în general, co-resistență la imipenem. Nu există rezistență încrucișată la bazele țintă între imipenem și agenții din clasa chinolonelor, aminoglicozidelor, macrolidelor și tetraciclinelor.

Puncte de întrerupere

Punctele de întrerupere a CIM EUCAST pentru imipenem sunt următoarele (v 13.0, valabilă începând cu 01-01-2023):

Grupa de organisme	Concentrații inhibitorii minime (mg/l)	
	Sensibil $\leq$	Rezistent $>$

<i>Enterobacterales</i> , cu excepția <i>Morganellaceae</i>	2	4
<i>Enterobacterales</i> * (<i>Morganellaceae</i>)	0,001	4
<i>Pseudomonas</i> spp.	0,001	4
<i>Acinetobacter</i> spp.	2	4
<i>Staphylococcus</i> spp.	Sensibilitatea stafilococilor la carbapenemi se deduce din sensibilitatea la cefoxitină.	
<i>Enterococcus</i> spp.	0,001	4
Streptococi din grupele A, B, C, G	Sensibilitatea streptococilor din grupele A, B, C și G la carbapenemi se deduce 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
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	IE	IE
<i>Neisseria meningitidis</i>	Punctele de întrerupere pentru infecțiile sistemice grave cu <i>N. meningitidis</i> (meningită cu sau fără septicemie) au fost stabilite numai pentru meropenem.	
<i>Bacillus</i> spp. cu excepția <i>B. anthracis</i>	0,5	0,5
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	2	2
Puncte de întrerupere FC-FD (fără legătură cu specia)	2	4

* Activitatea intrinsecă scăzută a imipenemului împotriva *Morganella morganii*, *Proteus* spp. și *Providencia* spp. necesită expunerea ridicată la imipenem.

** Tulpinile izolate rezistente sunt rare sau nu au fost încă raportate. Identificarea și rezultatul testului de sensibilitate antimicrobiană pentru orice astfel de tulpină izolată trebuie să fie confirmate și tulpina izolată trebuie trimisă la un laborator de referință.

Sensibilitate

Prevalența rezistenței dobândite poate varia din punct de vedere geografic și în timp pentru anumite specii, iar informațiile locale privind rezistența sunt de dorit, în special atunci când se tratează infecții severe. După caz, trebuie să se solicite avizul unui expert atunci când prevalența locală a rezistenței este de așa natură încât utilitatea agentului în cel puțin anumite tipuri de infecții este îndoielnică.

Specii frecvent sensibile:
Aerobi Gram-pozitivi: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (sensibil la meticilină)* <i>Staphylococcus coagulase negativ</i> (sensibil la meticilină) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> Grupul <i>Streptococcus viridans</i>
Aerobi Gram-negativi: <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter erogenous</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-pozitivi: <i>Clostridium perfringens</i> ** <i>Peptostreptococcus</i> spp.**

Anaerobi Gram-negativi: <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 reprezenta o problemă:
Aerobi Gram-negativi: <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Specii cu rezistență inerentă:
Aerobi Gram-pozitivi: <i>Enterococcus faecium</i>
Aerobi Gram-negativi: 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/cilastatină.

**Se utilizează un punct de întrerupere care nu este legat de specie, conform EUCAST.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Imipenem

Concentrații plasmatice

După administrarea intravenoasă a unei doze unice de Imipenem/Cilastatin Steriscience 250 mg/250 mg au crescut valorile ASC (aria sub curbă) ale imipenemului la subiecții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50-80 ml/minut/1,73 m²), moderată (clearance-ul creatininei 30 - < 50 ml/minut/1,73 m²) și mai severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/minut/1,73 m²), comparativ cu subiecții cu funcție renală normală (clearance-ul creatininei > 80 ml/minut/1,73 m²), de aproximativ 1,1 ori, 1,9 ori și 2,7 ori. Valorile ASC ale cilastatinei au crescut la subiecții cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală, de 1,6 ori, 2,0 ori și 6,2 ori. După administrarea intravenoasă a unei doze celulare de imipenem/cilastatină 250 mg/250 mg la 24 de ore de la hemodializă, valorile ASC ale imipenemului și cilastatinei au crescut de 3,7 ori sau 16,4 ori, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. După o administrare intravenoasă de imipenem/cilastatină, rata de recuperare în urină, clearance-ul renal și clearance-ul plasmatic al imipenemului și cilastatinei scad pe măsura creșterii severității insuficienței renale. La pacienții cu funcție renală limitată este necesară o ajustare a dozei (vezi pct. 4.2).

La voluntarii normali, perfuzia intravenoasă de Imipenem/Cilastatin Steriscience cu durata de 20 de minute a determinat concentrații plasmatice maxime ale imipenemului cuprinse între 21 și 58 μg/ml pentru doza de 500 mg/500 mg și între 41 și 83 μg/ml pentru doza de 1 000 mg/1 000 mg. Concentrațiile plasmatice maxime medii ale imipenemului în urma administrării dozelor de 500 mg/500 mg și 1 000 mg /1 000 mg a 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 patru până la șase ore.

Distribuție

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

Metabolizare și eliminare

Atunci când este administrat singur, imipenemul este metabolizat în rinichi de către dehidropeptidaza-I. Recuperările urinare individuale au variat între 5 și 40%, cu o recuperare medie de 15-20% în mai multe studii.

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

Timpul de înjumătățire plasmatică a imipenemului a fost de o oră. Aproximativ 70% din antibioticul administrat a fost recuperat intact în urină în decurs de 10 ore și nu s-a mai detectat nicio excreție urinară de imipenem. Concentrațiile urinare de imipenem au depășit 10 mcg/ml timp de până la 8 ore după o doză de imipenem/cilastatină 500 mg/500 mg. Restul dozei administrate a fost recuperat în urină sub formă de metaboliți inactivi din punct de vedere antibacterian, iar eliminarea fecală a imipenemului a fost practic nulă.

Nu a fost observată nicio acumulare de imipenem în plasmă sau urină cu schemele de Imipenem/Cilastatin Steriscience administrate la fiecare șase ore, la pacienții cu funcție renală normală.

Cilastatină

Concentrații plasmatice

Concentrațiile plasmatice maxime ale cilastatinei, după o perfuzie intravenoasă cu durata de 20 de minute de Imipenem/Cilastatin Steriscience, au variat de la 21 la 55 $\mu\text{g/ml}$ pentru doza de 500 mg/500 mg și de la 56 la 88 $\mu\text{g/ml}$ pentru doza de 1 000 mg/1 000 mg. Concentrațiile plasmatice maxime medii ale cilastatinei în urma administrării dozelor de 500 mg/500 mg și 1 000 mg/1 000 mg au fost de 22, 42 și, respectiv, 72 $\mu\text{g/ml}$.

Distribuție

Legarea cilastatinei cu proteinele serice umane este de aproximativ 40%.

Metabolizare și eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică a cilastatinei a fost de aproximativ o oră. Aproximativ 70-80% din doză a fost recuperată nemodificată în urină sub formă de cilastatină în decurs de 10 ore de la administrarea Imipenem/Cilastatin Steriscience. Ulterior, nu a mai apărut cilastatină în urină. Aproximativ 10% s-a găsit sub formă de metabolit N-acetil, care are o activitate inhibitoare împotriva dehidropeptidazei comparabilă cu cea a cilastatinei. Activarea dehidropeptidazei-I în rinichi a revenit la niveluri normale la scurt timp după eliminarea cilastatinei din fluxul sanguin.

Insuficiență renală

În urma administrării unei singure doze intravenoase de 250 mg/250 mg de Imipenem/Cilastatin Steriscience, aria de sub curbă (ASC) pentru imipenem a crescut de 1,1 ori, 1,9 ori și 2,7 ori la subiecții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei (ClCr) 50-80 ml/minut/1,73 m²), moderată (ClCr 30-50 ml/minut/1,73 m²) și, respectiv, severă (ClCr <30 ml/minut/1,73 m²), comparativ cu subiecții cu funcție renală normală (ClCr >80 ml/minut/1,73 m²), iar valoarea ASC a cilastatinei a crescut de 1,6 ori, 2,0 ori și, respectiv, de 6,2 ori la subiecții cu insuficiență renală ușoară, moderată și, respectiv, severă, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. În urma administrării unei singure doze intravenoase de 250 mg/250 mg de imipenem/cilastatină, administrată la 24 de ore după hemodializă, ASC pentru imipenem și cilastatină au fost de 3,7 ori și, respectiv, de 16,4 ori mai mari, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. Recuperarea urinară, clearance-ul renal și clearance-ul plasmatic al imipenemului și al cilastatinei scad odată cu scăderea funcției renale după administrarea intravenoasă de imipenem/cilastatină. Este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Nu a fost stabilită farmacocinetica imipenemului la pacienții cu insuficiență hepatică. Dat fiind gradul limitat de metabolizare hepatică a imipenemului, nu este de așteptat ca farmacocinetica acestuia să fie afectată de insuficiența hepatică. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Clearance-ul mediu (Cl) și volumul mediu de distribuție (Vdss) pentru imipenem au fost cu aproximativ 45% mai mari la copii și adolescenți (între 3 luni și 14 ani), comparativ cu adulții. ASC a imipenemului în urma administrării unei doze de 15/15 mg per kg greutate corporală de imipenem/cilastatin la copii și adolescenți a fost cu aproximativ 30% mai mare decât expunerea la adulții cărora li s-a administrat o doză de 500 mg/500 mg. La doza mai mare, expunerea în urma administrării unei doze de 25/25 mg per kg de imipenem/cilastatină la copii a fost cu 9% mai mare, comparativ cu expunerea la adulții cărora li s-a administrat o doză de 1000 mg/1000 mg.

Vârstnici

La voluntarii vârstnici sănătoși (cu vârsta cuprinsă între 65 și 75 de ani, cu funcție renală normală pentru vârsta lor), farmacocinetica unei doze unice de Imipenem/Cilastatin Steriscience 500 mg/500 mg administrată intravenos pe parcursul a 20 de minute a fost în concordanță cu cea preconizată la subiecții cu insuficiență renală ușoară, pentru care nu se consideră necesară modificarea dozei. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică al imipenemului și al cilastatinului a fost de $91 \pm 7,0$ minute și, respectiv, 69 ± 15 minute. Administrarea de doze multiple nu are niciun efect asupra farmacocineticii imipenemului sau cilastatinei și nu s-a observat nicio acumulare de imipenem/cilastatină (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea. Studiile la animale au arătat că toxicitatea produsă de imipenem, ca entitate unică, a fost limitată la rinichi. Administrarea concomitentă de imipenem cu cilastatin în raport de 1:1 a prevenit efectele nefrotoxice ale imipenemului la iepure și maimuță. Datele disponibile sugerează că cilastatinul previne nefrotoxicitatea prin împiedicarea intrării imipenemului în celulele tubulare.

Un studiu teratologic la maimuțele cynomolgus gestante cărora li s-a administrat imipenem-cilastatin sodic în doze de 40/40 mg/kg și zi (injecție intravenoasă în bolus) a avut ca rezultat toxicitate maternă, inclusiv emeză, inapetență, scădere a greutății corporale, diaree, avort și deces în unele cazuri. Atunci când s-au administrat doze de imipenem-cilastatină sodică (aproximativ 100/100 mg/kg și zi sau de aproximativ 3 ori doza intravenoasă zilnică uzuală recomandată la om) la maimuțe cynomolgus gestante, la o viteză de perfuzie intravenoasă care imită utilizarea clinică la om, s-a constatat o intoleranță maternă minimă (emeză ocazională), niciun deces matern, nicio dovadă de teratogenitate, dar o creștere a pierderilor embrionare în raport cu grupurile de control (vezi pct. 4.6).

Nu au fost efectuate studii pe termen lung la animale pentru a evalua potențialul carcinogen al imipenem-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 cu diluanți care conțin lactat. Cu toate acestea, poate fi administrat într-un sistem i.v. prin care se perfuzează o soluție de lactat.

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

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

După reconstituire/diluare:

Soluția diluată trebuie utilizată imediat. Intervalul de timp dintre începutul reconstituirii și sfârșitul perfuziei intravenoase nu trebuie să depășească două ore.

A nu se păstra la frigider sau congela.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire/diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane de sticlă de tip I de 20 ml, cu dop de cauciuc bromobutilic și sigiliu de aluminiu detașabil.

Mărimi de ambalaj: 1 flacon și 10 flacoane.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fiecare flacon este numai de unică folosință.

Reconstituire/diluare:

Conținutul fiecărui flacon trebuie transferat în 100 ml de soluție perfuzabilă adecvată (vezi pct. 6.2 și 6.3): clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă. În circumstanțe excepționale, în care clorura de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă nu poate fi utilizată din motive clinice, se poate utiliza în schimb glucoză 5%.

O procedură sugerată este de a adăuga în flacon aproximativ 10 ml din soluția perfuzabilă adecvată. Se agită bine și se transferă amestecul rezultat în recipientul pentru soluție perfuzabilă.

ATENȚIE: AMESTECUL NU ESTE DESTINAT PERFUZIEI DIRECTE.

Repețiți cu încă 10 ml de soluție perfuzabilă pentru a asigura transferul complet al conținutului flaconului în soluția perfuzabilă. Amestecul rezultat trebuie agitat până când devine limpede.

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

Soluția reconstituită/diluată este limpede, de culoare incoloră până la galben pal.

Soluția perfuzabilă trebuie să fie inspectată vizual înainte de administrare. Materialul solid trebuie să se dizolve complet, fără a lăsa particule. Trebuie utilizate numai soluții clare, fără particule.

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

Steriscience B.V.
Kingsfordweg 151,
1043GR Amsterdam
Țările de Jos

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15507/2024/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iunie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2024